



Universidade Técnica de Lisboa
Faculdade de Motricidade Humana



Identificação de Fragilidade Óssea em Idades Pediátricas através de Ultra-Sonografia

DISSERTAÇÃO ELABORADA TENDO EM VISTA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE NA
ESPECIALIDADE DE EXERCÍCIO E SAÚDE

Orientadora: Professora Doutora Maria de Fátima Marcelina Baptista

Júri:

Presidente:

Professora Doutora Maria de Fátima Marcelina Baptista

Vogais:

Professora Doutora Maria Margarida Marques Rebelo Espanha

Professora Doutora Maria Helena Santa Clara Pombo Rodrigues

LURDES MORENO REBOCHO

2013

Identificação de fragilidade óssea em idades pediátricas através de ultrasonografia¹

LURDES MORENO REBOCHO

Orientadora: Professora Doutora Maria de Fátima Marcelina Baptista

Junho

2013

¹ Por vontade da autora o presente manuscrito não segue as regras do Novo Acordo Ortográfico.

Para os meus pais

AGRADECIMENTOS

É sempre uma tarefa inglória escrever esta parte. Talvez mais difícil do que a tese em si.

Quero agradecer à Professora Doutora Maria de Fátima Baptista pela sua orientação, paciência e persistência para que não só esta tese, mas principalmente todo o trabalho por detrás deste documento chegasse a bom porto. Por todas as oportunidades, aprendizagens e partilhas de conhecimentos que me deu, o meu mais sincero Obrigado!

A todo o Laboratório de Exercício e Saúde em especial a minha Verinha, a doce Graça, a incansável Catarina, ao sempre prestável João, por não só colaborarem neste trabalho, como também por partilharem fracções de Vida!

Às minhas colegas de gabinete Marlene, Eliana e Ana por me deixarem beber do vosso conhecimento tão diferente do meu, sempre com um sorriso, amizade e boa disposição. Obrigada por não se esquecerem de mim, mesmo na ausência.

Ao fantástico grupo de Biomecânica e Morfologia Funcional que me recebeu de braços abertos para diversas iniciativas que me proporcionaram momentos, tarefas e desafios que com certeza fizeram de mim um melhor ser humano e mais consciente aspirante a investigadora. Filomena, Helô, Didi vocês são a razão pela qual eu acredito que ciência e coração TÊM, muitas vezes, que ser indissociáveis.

A toda a comunidade T&T por fazerem parte dos meus intervalos.

Aos meus queridos amigos Vânia, Telma & Francisco, Mariana, Pedro, Guilherme por ainda estarem comigo. São poucos mas são os MELHORES!

À minha família: Devo-lhes tudo!

Por último...Hugo. Não há palavras. Nunca foram suficientes, nunca chegarão a ser. Tu sabes, eu sei, nós sabemos que cada passo que dou, cada etapa finalizada, cada vitória alcançada, cada desafio superado fazem parte de algo maior que um grau académico. Fazem parte desta caminhada que decidimos fazer a dois. És a minha maior força! Obrigada por me proporcionares paisagens maravilhosas nesta jornada a dois!

A todos o que contribuíram para toda a minha aprendizagem e formação.

Obrigada!



Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (PTDC/DES/115607/2009).

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE TABELAS.....	IV
RESUMO.....	V
ABSTRACT.....	VI
CAPÍTULO I – APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA.....	1
1.1. Introdução.....	1
1.2. Definição do Problema.....	2
1.3. Âmbito do Estudo.....	2
1.4. Pressupostos.....	3
1.5. Limitações.....	3
1.6. Hipóteses.....	3
1.7. Significado e Pertinência do Estudo.....	3
1.8. Definições Operacionais.....	4
1.9. Lista de Abreviaturas.....	5
CAPÍTULO II – REVISÃO DE LITERATURA.....	6
2.1. Fisiologia Óssea.....	6
2.2. Avaliação da Saúde Óssea em Crianças e Adolescentes.....	8
2.2.1. Absorciometria de raio x de dupla energia.....	8
2.2.2. Ultra-Sonografia Quantitativa.....	10
2.3. Estatura, Composição corporal e avaliação óssea.....	13
2.4. Avaliação do risco de fractura por USQ.....	15
CAPÍTULO III – METODOLOGIA.....	16
3.1. Concepção do estudo.....	16
3.2. Selecção da Amostra.....	16
3.3. Instrumentos e Procedimentos.....	17
3.3.1. Velocidade do Som.....	17
3.3.2. Densidade Mineral Óssea.....	18
3.3.3. Estatura e Composição Corporal.....	18
3.3.4. Maturidade e Consumo de Cálcio.....	19
3.3.5. Fracturas Ósseas.....	19
3.4.6. Actividade Física.....	20
3.4. Análise Estatística.....	20

CAPÍTULO IV – APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS.....	22
4.1. Caracterização da Amostra.....	22
4.2. Concordância entre Equipamentos.....	23
4.3. Análise de tabulação cruzada entre métodos.....	24
4.4. Regressão Logística Binária.....	25
CAPÍTULO V – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	26
CAPÍTULO VII –CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO.....	i

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Coeficiente de correlação de concordância e regressão linear entre a densidade mineral óssea do corpo inteiro e a velocidade do som.....	23
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação das doses efectivas de Radiação.....	12
Tabela 2 - Equações de Slaughter adoptadas para a estimação da massa gorda(%).....	18
Tabela 3 - Equações preditivas por género para o cálculo da maturidade biológica em relação ao pico de velocidade de crescimento em altura.....	18
Tabela 4 - Idade, composição corporal e actividade física da amostra.....	21
Tabela 5 - Consumo de cálcio e parâmetros ósseos da amostra.....	22
Tabela 6 - Análise de classificação cruzada entre métodos	24
Tabela 7 - Regressão logística binária para as fracturas ósseas ajustada para género e maturação.....	24

RESUMO

O objectivo deste estudo foi analisar as propriedades de medida da ultra-sonografia quantitativa (USQ) ao nível da velocidade do som (VS) no rádio e na tíbia na identificação de fragilidade óssea. A fragilidade óssea foi definida por valores baixos de densidade mineral óssea do corpo inteiro excluindo a cabeça (DMOCI) avaliada por DXA [primeiro tercil, 95% CI: -1,1- (-0,9)] e por questionário do histórico de fracturas. A amostra incluiu 319 crianças de ambos os géneros não-obesas com idades entre os 10-12 anos. Todas as variáveis ósseas foram estandardizadas. Os resultados revelaram que o coeficiente de correlação entre a DMOCI e a VS do rádio e da tíbia foram 0,129 e 0,038 respectivamente. As linhas de regressão entre as variáveis da DXA e da USQ foram diferentes das linhas de identidade. A análise Kappa para a classificação-cruzada mostrou que apenas 34% e 36% dos 113 participantes incluídos no primeiro tercil para a DMO_CI foram incluídos no primeiro tercil para os valores da VS da tíbia e do rádio, respectivamente. A regressão logística, ajustada para o género e maturidade, mostrou que a VS radial foi a única variável óssea preditora da identificação de participantes com histórico de fracturas ósseas. Em conclusão, a VS radial avaliada por USQ revela ser útil identificação de fragilidade óssea em crianças dos 10-12 anos de idade, apesar da ausência de concordância com a DMOCI, avaliada por DXA.

Palavras-Chave: Ultra-sonografia quantitativa, Absortometria radiológica de dupla energia, Densidade óssea, Fractura óssea, Jovens, Velocidade do som.

ABSTRACT

The objective of this study was to analyze measurement properties of the radial and tibial speed of sound (SoS) evaluated by quantitative ultrasound (QUS) for screening bone fragility. Bone fragility was defined as low whole body less head bone mineral density (WBLH BMD) measured by DXA [first tertile, 95% CI:-1,1 – (-0,9)] and as past fractures evaluated by questionnaire. The sample included 319 non-obese boys and girls, aged 10-12 yrs old. All bone variables were standardized. The results revealed concordance coefficient correlations between WBLH BMD and radial and tibial SoS of 0,129 and 0,038, respectively. The regression lines between DXA and QUS variables were different from the identity lines. Cross-classification analysis by Kappa statistic showed that only 34% and 36% of the 113 participants categorized in the first tertile of WBLH BMD were categorized in the first tertile of tibial and radial SoS, correspondingly. Logistic regression with gender and maturity adjustments demonstrates that radial SoS was the single significant variable in predicting OR for identifying participants with past fractures. In conclusion, the radial QUS revealed to be a valuable tool for screening bone fragility in youth of 10-12 yrs old, despite the absence of agreement with DXA WBLH BMD.

Key Words: Quantitative ultrasonography, Dual x-ray absorptiometry, Bone density, Bone fracture, Youth, Speed of sound.

CAPÍTULO I – APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

1.1. Introdução

Apesar de a ocorrência de fracturas ósseas em jovens crianças e adolescentes não ser habitual, existe um significativo número de rapazes (42-64%) e raparigas (27-40%) que reportam pelo menos uma fractura óssea durante o crescimento (Goulding et al., 2005). A sugestão de uma eventual predisposição para a fractura óssea (Goulding et al., 2005; Yeh, Grant, Williams, & Goulding, 2006) advém da existência de dados que comprovam que cerca de 66% das fracturas ocorrem em indivíduos que fracturaram em mais de uma ocasião. Muitas crianças e adolescentes com histórico de fracturas revelam baixa densidade mineral óssea e baixa robustez óssea, aumentando o risco de ocorrência de osteoporose na idade adulta (Leonard & Zemel, 2004; Uziel, Zifman, & Hashkes, 2009; von Scheven, 2007).

Cerca de 40% da massa óssea total de um indivíduo adulto é adquirida no período de quatro anos que rodeia o pico de velocidade de crescimento em altura, o que diz respeito a idades compreendidas entre os 10-15 anos nas raparigas, e os 12-16 anos em rapazes (Baxter-Jones, Faulkner, Forwood, Mirwald, & Bailey, 2011). Esta fase de crescimento constitui assim uma fase crítica no sentido de se detectar atempadamente casos de fragilidade óssea (Baxter-Jones et al., 2011; Loud & Gordon, 2006; Malina, Bouchard, & Bar-Or., 2004).

A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica recomenda a Absortometria radiológica de dupla energia (DXA) como o método de eleição para a avaliação da fragilidade óssea (Binkovitz & Henwood, 2007; Gordon et al., 2008). No entanto, a ultra-sonografia quantitativa (USQ) tem vindo a tornar-se uma metodologia de rastreio na detecção da fragilidade óssea, devido ao seu baixo custo, facilidade de aplicação da técnica, ausência de radiação ionizante e nalguns casos, portabilidade, quando comparada com a DXA (Baroncelli, 2008). Os parâmetros avaliados por esta metodologia estão dependentes da densidade óssea (Njeh, Fuerst, Diessel, & Genant, 2001), que por sua vez está dependente da composição e estrutura ósseas (Njeh, Hans, Fuerst, Glüer, & Genant, 1999).

A principal função deste tipo de equipamento parece ser na realidade a identificação do risco de fragilidade óssea uma vez que não existe ainda consenso quanto à sua aplicabilidade no diagnóstico de osteoporose (Krieg et al., 2008). Contudo valores baixos nos parâmetros analisados por USQ parecem estar relacionados com uma redução do mineral ósseo o que permite identificar pessoas com risco acrescido e fractura óssea tanto em crianças como em adultos (Baroncelli, 2008; Pais et al., 2010). Alguns estudos demonstram que valores reduzidos dos parâmetros analisados por USQ (baseados em velocidade do som e atenuação do som) estão associados a fragilidade óssea em crianças com distúrbios de crescimento ou desordens que afectam a saúde óssea (Hartman, Brik, Tamir, Merrick, & Shamir, 2004; Hartman, Hino, et al., 2004; Levine et al., 2002), sugerindo que tanto os parâmetros avaliados por USQ como os avaliados por DXA, ainda que medidos em diferentes locais ósseos, podem resultar em resultados semelhantes no sentido de identificar casos de fragilidade óssea em idades pediátricas.

1.2. Definição do Problema

Dado que os equipamentos de USQ são relativamente menos dispendiosos que a DXA e livres de radiação ionizante, facto que torna este método preferencialmente indicado para avaliação óssea em populações pediátricas, é objectivo deste estudo a análise das propriedades de medida do dispositivo de ultra-sonografia BeamMed Omnisense, o equipamento mais comum de avaliação da saúde óssea em crianças e jovens adolescentes, na detecção de casos de fragilidade óssea e risco de fractura. Este estudo surge no sentido de procurar uma alternativa à DXA no diagnóstico de fragilidade óssea, dada a importância do período de crescimento para o pico de massa óssea e atendendo ao facto de ainda não existir consenso sobre as propriedades de medida da USQ em populações pediátricas no que diz respeito à avaliação da saúde óssea.

1.3. Âmbito do Estudo

Este estudo procura analisar as propriedades de análise do dispositivo de ultra-sonografia BeamMed Omnisense no rastreio da fragilidade óssea, a partir de avaliações conduzidas em crianças dos 10 aos 12 anos de idade, na região distal do rádio e na diáfise tibial. Para estas avaliações foi considerada a velocidade do som (VS)

nos dois locais ósseos tendo como referência a densidade mineral óssea do corpo inteiro excluindo a cabeça, (DMOCI) obtida por DXA. Para efeitos de comparação entre os métodos todas as variáveis ósseas foram standardizadas. Pretende-se que os resultados obtidos pelos dois métodos, um de rastreio e outro de diagnóstico, permita aferir sobre a capacidade do USQ para a identificação de casos de fragilidade óssea. A escolha desta faixa etária prende-se com a importância desta fase de crescimento na aquisição de mineral ósseo.

1.4. Pressupostos

Uma vez que algumas das variáveis foram avaliadas através de questionários, nomeadamente, o historial de fracturas, de doenças e a ingestão crónica (mais de 6 meses) de medicamentos partiu-se do pressuposto que as respostas dadas pelos participantes eram corretas.

1.5. Limitações

Uma das limitações deste estudo prende-se com o facto de nem todos os participantes da amostra terem registo de actividade física, determinado por acelerometria. O consumo de cálcio também não foi reportado por todos os participantes inseridos nesta amostra.

1.6. Hipóteses

Ao analisar as propriedades de medida, nomeadamente a VS nas regiões radial e tibial pelo sistema de USQ BeamMed Omnisense é espectável que, sendo este um equipamento de rastreio de fragilidade óssea, deva existir uma concordância entre os resultados obtidos por USQ e por DXA no que diz respeito à identificação de casos de fragilidade óssea na amostra pediátrica. Além disso espera-se que ambos os métodos apresentem capacidade de prever o risco de fractura a partir do histórico de fracturas dos participantes.

1.7. Significado e Pertinência do Estudo

A USQ foi desenvolvida e tem sido aplicada na clinica desde os anos 90 (Laugier, 2006). Trata-se do segundo método mais utilizado para avaliar a saúde óssea, a seguir à DXA, sendo útil para identificar a fragilidade óssea (Baroncelli et al., 2006; Guglielmi, Adams, & Link, 2009; Laugier, 2006; Pais et al., 2010). Este método tem sido

largamente aplicado tanto em populações pediátricas como em adultos (Baroncelli et al., 2006), e o seu vasto uso tem ajudado os clínicos a aceder a dados de saúde óssea em crianças e monitorizar o seu crescimento e desenvolvimento ósseo (Baroncelli, 2008).

Embora a fragilidade óssea seja um problema geralmente associado com o envelhecimento, a saúde óssea infantil tem sido alvo de um aumento de interesse por parte da comunidade clínica em relação à incidência de fracturas durante o crescimento, reconhecendo que a aquisição de mineral ósseo nesta fase é essencial para a prevenção da osteoporose na idade adulta (Leonard & Zemel, 2004; Uziel et al., 2009; von Scheven, 2007). Actualmente tem vindo a verificar-se um aumento de utilização da DXA tanto em crianças como em adolescentes para a avaliação de parâmetros ósseos como a densidade mineral ou o conteúdo mineral ósseo (CMO), possibilitando uma aferição sobre a saúde do esqueleto (Rauch et al., 2008). No entanto, a avaliação da DMO por este método durante o período de crescimento apresenta dificuldades técnicas relacionadas com o posicionamento do indivíduo, com a qualidade das imagens obtidas, para além da necessidade de uma população de referência adequada cujos valores comparativos determinam se a saúde óssea da pessoa avaliada pode ou não ser considerada normal (Bianchi et al., 2010).

O principal objectivo deste estudo encontra-se focado no USQ e nas suas propriedades de medida como método de triagem preventivo de pessoas em risco de fragilidade óssea. Devido a esse facto há uma necessidade desta triagem ser realizada em contexto escolar e nesta fase particular de crescimento e desenvolvimento juvenil.

1.8. Definições Operacionais

Velocidade do Som (VS): razão entre a distância de propagação da onda de ultra-som e o tempo de propagação, expressa em m/s (Njeh, Boivin, & Langton, 1997).

Densidade mineral óssea (DMO): massa mineral de um osso dividida pela sua área, projectada numa determinada direcção, expressa em g/cm^2 (Gordon et al., 2008).

Fragilidade óssea: termo usado para designar a saúde do tecido ósseo quando o Z-scores para a densidade mineral óssea avaliada por DXA é igual ou inferior a -2.0 desvios padrão (Gordon et al., 2008).

Índice de Massa Corporal: razão entre a massa corporal total de um indivíduo e a sua altura ao quadrado, expressa em kg/m^2 (Cole, Bellizzi, Flegal, & Dietz, 2000).

Massa Gorda: representa o somatório de toda a massa corporal constituída por lípidos essenciais e não essenciais, expressa em kg ou em percentagem em relação à massa total do indivíduo (Lohman, 1992).

1.9. Lista de Abreviaturas

DMOCI: densidade mineral óssea do corpo inteiro (sem cabeça).

VSR: velocidade do som radial.

VST: velocidade do som tibial.

DXA: absorptometria radiológica de dupla energia.

USQ: ultra-sonografia quantitativa.

IMC: índice de massa corporal.

AF: actividade física.

CAPÍTULO II – REVISÃO DE LITERATURA

O objectivo deste capítulo foi realizar uma revisão de literatura sobre a aplicação do método de ultra-sonografia óssea no diagnóstico de casos de fragilidade óssea bem como a sua associação com a DXA, método de referência para a avaliação da saúde óssea, através da DMO.

2.1. Fisiologia Óssea

O sistema esquelético, como todos os sistemas de órgãos que compõem um individuo, serve para assegurar a sua sobrevivência. O esqueleto não só promove o suporte e estrutura do corpo, como protege os órgãos internos e fornece pontos de apoio para a fixação dos músculos. O esqueleto constitui-se por peças ósseas e cartilagens articuladas que formam, juntamente com os músculos, um conjunto biomecânico imprescindível comparável a um sistema de alavancas necessário ao movimento e velocidade.

O osso é um tecido multifuncional constituído por três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os dois primeiros compõem a unidade multicelular óssea, onde ocorre a remodelação e reconstrução ósseas (formação de tecido ósseo novo e saudável, por acção dos osteoblastos, devido á reabsorção de tecido pelos osteoclastos).

Este processo assegura de forma contínua, durante o pico de massa óssea, a robustez normal de um osso, devido a esta acção bem coordenada. Já os osteócitos derivam dos osteoblastos e são sensores mecânicos do esqueleto que asseguram a viabilidade do tecido ósseo de acordo com as necessidades (Becker, 2006). O tecido ósseo, metabolicamente dinâmico e de constituição multifuncional, responde a estímulos de natureza biológica, bioquímica, biomecânica e estrutural (Ocarino & Serakides, 2005).

A formação óssea é regulada por factores hormonais sistémicos e por factores locais (Canhão, Fonseca, & de Queiroz, 2005), daí os efeitos da osteoporose serem mais rápidos em mulheres menopáusicas devido ao decréscimo na produção de estrogénios. Contudo para uma saudável fisiologia do tecido ósseo os factores

hormonais não deverão ser os únicos a considerar. A prática de actividade física, uma dieta saudável e rica em cálcio e vitamina D contribuem amplamente para que o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea seja beneficiado e a saúde óssea promovida (Fuchs, Bauer, & Snow, 2001; McKay et al., 2000).

O esqueleto humano é composto por aproximadamente 20% de tecido ósseo trabecular e por 80% de tecido ósseo cortical. O tecido ósseo trabecular possui um nível de remodelação mais elevado que o cortical. Até 1980, a microarquitectura óssea não era tida muito em conta na compreensão dos mecanismos patológicos e fisiológicos de doenças metabólicas do osso. A redescoberta da importância da microarquitectura óssea ocorreu durante a década de 80, sobre o forte impulso de Michael A. Parfitt, tendo sido o primeiro a propor um modelo matemático, reconhecendo a importância da anisotropia, ou seja, a distribuição orientada no espaço (Chappard, Basle, Legrand, & Audran, 2008)

A massa óssea total, ou seja, a massa óssea relativa ao esqueleto como um todo, aumenta durante a infância, adolescência e início da vida adulta, atingindo o seu pico por volta dos 20-35 anos de idade (Ellis, Shypailo, Wong, & Abrams, 2003). Existem vários factores que determinam o pico de massa óssea (PMO) e o seu conseqüente declínio, geralmente relacionados com genética, género, parâmetros étnicos e estilo de vida, tamanho do indivíduo e ainda a região óssea considerada. No entanto, mais cedo ou mais tarde, quer homens quer mulheres sofrem declínio da sua massa óssea, ou osteopenia, que poderá evoluir para osteoporose, e predispor à fractura em caso de queda (Becker, 2006; Bonnick, 2006). O desenvolvimento da osteoporose poderá estar relacionado com três situações (Becker, 2006):

- i) Insuficiência no alcance do pico de massa óssea;
- ii) Excesso de reabsorção óssea, causando danos estruturais, agravada;
- iii) Formação inadequada de osso, como resposta à reabsorção óssea.

Em relação ao primeiro ponto, que parece reunir maior preocupação atendendo à prevenção da osteoporose, estudos realizados em irmãos gémeos,

verificaram que cerca de 80% das variações encontradas, relativamente ao pico de massa óssea eram de natureza genética, enquanto os factores relacionados com o controlo hormonal, estilo de vida incluindo a nutrição e a actividade física, doenças e medicação, completam a fracção restante (Howard, Nguyen, Harris, Kelly, & Eisman, 1998; Sambrook, Kelly, Morrison, & Eisman, 1994).

No entanto, cada vez é mais consensual de que o desenvolvimento de osteopenia, com a possibilidade de evoluir para a osteoporose em adultos, pode reflectir o balanço entre os níveis da DMO atingidos no PMO, acumulados principalmente durante a infância e adolescência, e a perda de massa óssea na idade adulta. Está aceite que crianças que possuem um PMO insuficiente têm risco significativo de desenvolver osteopenia em idades avançadas, sendo que a promoção de hábitos saudáveis estimuladores de produção óssea nestas idades, é cada vez mais alvo de intervenção (von Scheven, 2007).

Neste sentido torna-se fundamental avaliar desde cedo, não apenas a quantidade mas também a qualidade do mineral ósseo, mesmo em faixas etárias, em que aparentemente, as preocupações com doenças degenerativas do tecido ósseo, não seja uma prioridade, porque como referido é durante o crescimento que as intervenções apresentam maior potencial para minimizar ou retardar futuros danos do tecido ósseo.

2.2. Avaliação da Saúde Óssea em Crianças e Adolescentes

2.2.1. Absorciometria de raio x de dupla energia

A deposição de mineral ósseo durante o crescimento resulta em alterações na densidade do tecido ósseo cortical e trabecular, bem como na dimensão óssea, que podem ser influenciadas por factores como o género, etnia e maturidade (Leonard & Zemel, 2004). De forma a interpretar a saúde óssea durante o crescimento torna-se fundamental a existência de uma base de dados de referência de mineral ósseo em populações pediátricas. Tal facto é importante de modo a monitorizar mudanças na mineralização óssea e identificação de potenciais anomalias. Uma calcificação insuficiente do osso pode resultar em osteopenia e consequente risco acrescido de

fractura (Leonard & Zemel, 2004), além de uma maior probabilidade de desenvolvimento de osteoporose na idade adulta (Hui, Slemenda, & Johnston, 1990). Os valores normativos para a DMO de populações pediátricas saudáveis são escassos, especialmente para certos grupos étnicos. Por outro lado, parece não existir consenso na comunidade científica relativamente aos ajustamentos necessários da DMO de modo a interpretar os resultados em crianças com padrões de crescimento e maturação alterados (Bianchi et al., 2010)

A absorptometria radiológica de dupla energia (DXA) constitui o método de referência na avaliação da saúde óssea em crianças (Bianchi et al., 2010; Gordon et al., 2008). Este método permite uma medição a duas dimensões, calculada como a razão entre o conteúdo mineral ósseo e a superfície de área avaliada, conhecida como DMO (Baroncelli, 2008). Em crianças em crescimento a DMO está intimamente relacionada com a grande variabilidade biológica inerente a mudanças geométricas ósseas decorrentes da idade, o que dificulta a definição de osteopenia e osteoporose em crianças. Por exemplo, a maior parte de valores de referência para a DMO em crianças expressa em Z-score contém poucos indivíduos por categoria etária o que pode não caracterizar devidamente a variabilidade de DMO existente nessa amostra. Devido à considerável variabilidade do mineral ósseo como consequência do tamanho corporal e maturidade óssea, especialmente durante a adolescência, torna-se necessário que as bases de dados de referência tenham não apenas os valores de DMO em relação à idade cronológica, mas que esses valores também sejam controlados para o tamanho corporal e estado pubertário (Southard et al., 1991). Mudanças no *software* e/ou *hardware* da tecnologia de avaliação também resultam em alterações significativas nos valores absolutos de área óssea, CMO e DMO (Leonard et al., 1998). Por estas razões é difícil decidir o que é uma DMO potencialmente insuficiente em populações pediátricas não só pela dificuldade da escolha de um grupo de controlo apropriado como também pela dificuldade na interpretação de várias medições feitas num mesmo indivíduo (Wren & Gilsanz, 2006). Neste contexto a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) publicou um conjunto de orientações a adoptar na avaliação da saúde óssea crianças e adolescentes por DXA (Bianchi et al., 2010):

- O diagnóstico de osteoporose em crianças e adolescentes não pode ser baseado unicamente na densitometria óssea. A osteoporose é diagnosticada quando se verifica uma diminuição da DMO ou do CMO (i.e., Z-score ≤ -2 DP ajustado para idade, género e estatura, conforme mais apropriado) na presença de histórico relevante de fracturas (i.e., fractura em ossos longos dos membros inferiores ou fractura por compressão vertebral ou duas ou mais fracturas em ossos longos dos membros superiores).
- A coluna vertebral ântero-posterior e o corpo inteiro sem a cabeça são as regiões do esqueleto a avaliar para determinação da DMO ou do CMO em indivíduos em crescimento (5-19 anos).
- A interpretação de resultados de DXA em idades pediátricas é mais difícil comparativamente à idade adulta por o esqueleto estar em modificação continua. São aconselhadas correcções para a estatura, massa isenta de gordura, idade óssea ou estágio pubertal, que podem ser efectuadas de forma isolada ou combinada. Parece consensual que os valores de DMO ou CMO devam ser corrigidos para a estatura sobre a forma de Z-score antes de serem comparados com bases de dados de referência. Uma base de dados de referência apropriada deverá incluir uma amostra de uma população saudável, suficientemente grande para caracterizar a variabilidade das medidas ósseas, tendo em consideração o género, idade e etnia dos indivíduos da amostra.

2.2.2. Ultra-Sonografia Quantitativa

A ultra-sonografia quantitativa constitui também um método de avaliação da saúde óssea em crianças. O primeiro sistema de ultra-som para avaliação óssea nos anos 80 era aplicado ao calcâneo (Langton, Palmer, & Porter, 1984). A escolha desta região do esqueleto deveu-se à sua fácil acessibilidade. Complementarmente o calcâneo é composto por cerca de 90% de osso trabecular, o que faz com que seja alvo de uma maior remodelação óssea, expressando pois, mais facilmente (num período de tempo mais curto), as alterações decorrentes de estilos de vida ou condições clínicas diversas (Gluer, Wu, Jergas, Goldstein, & Genant, 1994). A maioria dos sistemas de ultra-som que se seguiram foram baseados neste protótipo, embora tenham sido

introduzidos aparelhos que utilizam um gel condutor do sinal em sistema seco em vez da água (Knapp, 2009).

A natureza elástica das ondas de ultra-som parece ideal para a avaliação da qualidade do tecido ósseo de uma forma mais eficaz comparativamente à DXA que oferece algumas limitações (Laugier, 2006). De facto propriedades mecânicas do osso são determinadas pela composição orgânica e mineral do tecido, e sua interação, além do arranjo microestrutural. Consequentemente as avaliações feitas por USQ terão que ser capazes de detectar alterações no tecido ósseo relacionadas com anormalidades no conteúdo mineral, de colagénio ou na microarquitECTURA. Estas considerações levam a crer que as medidas obtidas por USQ reflectem não só a DMO, mas também outras propriedades que não são avaliadas por DXA (Laugier, 2006; Njeh, Fuerst, Diessel, & Genant, 2001).

A USQ é um método cada vez mais utilizado como demonstra o crescente número de publicações científicas (Moayyeri et al., 2012). O uso da USQ no calcâneo é o mais usual na avaliação da saúde óssea nos adultos logo a seguir à DXA da coluna vertebral e do colo do fémur. Vários estudos que estabeleceram comparações entre a USQ e a DXA concluíram que a USQ do calcâneo é preditiva do risco de fractura de mulheres pós-menopáusicas (Hans et al., 1996), peri-menopáusicas (Huopio et al., 2004) e de homens (Khaw et al., 2004).

A dispersão da onda de ultra-som é medida no osso geralmente por dois parâmetros: atenuação e/ou velocidade do som. Estas medidas estão relacionadas com a DMO e a microarquitECTURA (Leonard & Zemel, 2004). A atenuação do som é um parâmetro da USQ, geralmente bem correlacionado com as medidas da DXA tanto em adultos como em crianças (Mughal, Langton, G., Morrison, & Specker, 1996; Mughal, Ward, Qayyum, & Langton, 1997). A velocidade do som através do tecido cortical está geralmente bem correlacionada com a DMO, embora dependa de factores geométricos, como a espessura e a área de superfície da porção cortical transversal (Laugier, 2006). Estudos *in vitro* mostram que a velocidade do som está mais intimamente ligada com a densidade óssea do que com a elasticidade óssea (De Terlizzi, Battista, Cavani, Cane, & Cadossi, 2000; Hans et al., 1999). A diferença

principal entre a atenuação e a velocidade do ultra-som reside no facto de que, ao contrário da velocidade, nenhuma relação teórica foi estabelecida entre a atenuação do sinal e as propriedades mecânicas do tecido trabecular (Gregg et al., 1997b; Njeh et al., 1997).

Apesar de QUS e DXA medirem propriedades diferentes do tecido ósseo, como já referido, a verdade é que ambos parecem ser métodos preditivos do risco de fracturas ósseas em adultos (Gnudi, Ripamonti, & Malavolta, 2000; He et al., 2000), apesar da utilidade e aplicação de USQ em populações pediátricas ainda ser alvo de controvérsia. Na população pediátrica, o rádio e a tíbia constituem as regiões ósseas mais vulgarmente avaliadas por USQ (Baroncelli, 2008).

A USQ tem vindo a revelar-se um meio fundamental na avaliação da saúde óssea durante o crescimento, devido á facilidade da avaliação, do relativo baixo custo e acima de tudo pela segurança da avaliação completamente livre de radiação ionizante, quando comparada com a DXA (Blake, Patel, & Fogelman, 1998; Thompson, Taylor, Fisher, & Oliver, 1998) ou até com outras modalidades de imagiologia, algumas delas usadas em contexto de investigação, mas não em contexto clínico, como mostram os valores de radiação apresentados na Tabela 1 (Schonau, 1998).

Tabela 1 - Comparação das doses efectivas de radiação.

Tipo de Radiação	Dose efectiva equivalente (μSV)
Absortometria radiológica de dupla energia	< 1
Tomografia computadorizada quantitativa	70-400
Tomografia computadorizada quantitativa periférica	< 2
Ultra-Sonografia quantitativa	0
Exposição à radiação ambiental natural/ano	2400
Raio-X ao peito	50
Voo transatlântico	50

Adaptado de Schonau (1998) – Problems of bone analysis in childhood and adolescence

A USQ abrange uma grande oferta de dispositivos que diferem entre si em vários aspectos técnicos relacionados com a frequência do sinal enviado, transmissão

do sinal, região óssea avaliada, componente óssea avaliada e variáveis obtidas (Baroncelli, 2008; Lequin, van Rijn, Robben, Hop, & van Kuijk, 2000; Pais et al., 2010).

A precisão da USQ é geralmente reportada como inferior à da DXA (Knapp, 2009). Existem, actualmente várias sondas, idealizadas para avaliar regiões ósseas predominantemente trabeculares e corticais. Quando avaliado o parâmetro VS, o coeficiente de variação parece ser mais favorável para locais predominantemente corticais (como o rádio e a tíbia). Em relação à precisão da atenuação esta parece ser inferior quando comparada com a velocidade do som, considerando os mesmos dispositivos. No sentido de comparar a precisão das diferentes variáveis, é frequentemente recomendada a padronização dos valores absolutos em desvio padrão individual (DP) em relação ao desvio padrão da população.

Em crianças a precisão das variáveis da USQ também parece ser superior para a velocidade de som em comparação com a atenuação (Brukx & Waelkens, 2003; Sawyer et al., 2001; van den Bergh et al., 2000) e semelhante à reportada por DXA (Baroncelli et al., 2003).

2.3. Estatura, Composição corporal e avaliação óssea

A avaliação por USQ tem demonstrado ser sensível a alguns factores que podem influenciar o tecido ósseo, alguns deles relacionados com a estatura e composição corporal (Knapp, Blake, Spector, & Fogelman, 2001; Pettinato, Loud, Bristol, Feldman, & Gordon, 2006; Ravaut et al., 1999; Vignolo et al., 2006).

A estatura corporal pode influenciar a medição das variáveis de USQ, nomeadamente a nível do calcâneo (Cheng et al., 2002; van den Bergh et al., 2000). Em crianças em crescimento o comprimento da tíbia reflecte parcialmente o seu tamanho, o que poderá estar negativamente correlacionado com os valores de velocidade de som (Kaga et al., 2002).

Ao nível do tecido ósseo também a espessura do tecido cortical parece estar correlacionada com os valores de velocidade do som em mulheres tanto na tíbia (Prevrhal et al., 2001) como no rádio (Sievanen, Cheng, Ollikainen, & Uusi-Rasi, 2001), embora não existam dados disponíveis para crianças relativos a este aspecto. Algumas

evidências indicam que a espessura dos tecidos moles envolventes do calcâneo (Chappard, Berger, Roux, & Laugier, 1999), falanges proximais da mão (Guglielmi et al., 2003), rádio e tíbia (Hartman, Brik, et al., 2004) podem influenciar as variáveis de USQ avaliadas, diminuindo o sinal de ultra-som.

O estado pubertal pode influenciar a avaliação por USQ tanto no calcâneo (Sawyer et al., 2001; van den Bergh et al., 2000), como nas falanges da mão (Vignolo et al., 2006) ou no rádio e tíbia (Pettinato et al., 2006; Zadik, Price, & Diamond, 2003). De facto parece ser consensual que o crescimento do esqueleto e a questão maturacional, intimamente ligada ao género, são factores a ter em conta durante uma avaliação por USQ e consequente interpretação clínica dos resultados (Baroncelli, 2008), uma vez que a acumulação de mineral ósseo não é feita de modo uniforme em todo o esqueleto, devido a diferenças de crescimento dos vários locais ósseos (Zadik et al., 2003). Essas diferenças também são visíveis por género, quando olhamos para as curvas de valores de referência para a VS radial e tibial em amostras pediátricas, como, por exemplo, num estudo realizado com uma amostra pediátrica portuguesa dos 9-13 anos (Baptista, Fragoso, Branco, de Matos, & Sardinha, 2011). A variabilidade da VS, nos rapazes, não pareceu ser influenciada pela maturidade, ao contrário do que se verificou nas raparigas. Estas diferenças parecem encontrar explicação na maturidade mais tardia dos rapazes comparativamente às raparigas, apesar de poderem apresentar idades cronológicas semelhantes. Ainda nesse estudo também se verificou que as diferenças nos valores de VS entre os dois géneros foram primeiramente visíveis na tíbia. Sabe-se, por exemplo que o ritmo de crescimento dos membros é duas vezes mais lento no segmento superior do corpo do que no segmento inferior, sendo a razão entre estes dois segmentos de 1,7 num recém-nascido e cerca de 0,99 num jovem adulto de 18 anos, o que leva a aumento da frequência de fracturas no rádio durante puberdade (Alfram & Bauer, 1962). O rádio e a tíbia constituem aliás as regiões ósseas mais frequentemente avaliadas por USQ em populações pediátricas (Zadik et al., 2003)

Alguns estudos em populações pediátricas e adolescentes têm reportado, como acima referido, valores normativos para as variáveis avaliadas por USQ de acordo com a idade e género, para várias regiões ósseas, incluindo o rádio e a tíbia (Baptista et al.,

2011; Zadik et al., 2003). As curvas de referência pediátricas para estas variáveis podem ser bastante úteis no posicionamento de um determinado indivíduo em comparação com a população de referência e examinar a sua trajectória em relação ao parâmetro analisado ao longo de avaliações longitudinais (Baroncelli et al., 2006). Além disso a possibilidade de calcular Z-scores para as variáveis avaliadas por USQ, tem tido um grande impacto clínico na estimação do grau de redução da integridade do tecido ósseo, ao ponto dos Z-scores serem a maneira mais apropriada de expressão da qualidade do mineral ósseo em crianças (Baroncelli, Bertelloni, Sodini, & Saggese, 2005; Fewtrell, 2003; Krieg et al., 2008).

2.4. Avaliação do risco de fractura por USQ

Valores baixos de velocidade do som no rádio e/ou tíbia, medidos por USQ estão associados a um CMO reduzido em crianças com distúrbios de crescimento ou patologias que podem afectar a saúde óssea (Damilakis, Galanakis, Mamoulakis, Sbyrakis, & Gourtsoyiannis, 2004; Hartman, Brik, et al., 2004; Hartman, Hino, et al., 2004; Hartman, Shamir, Eshach-Adiv, Iosilevsky, & Brik, 2004; Levine et al., 2002; Zadik et al., 2005).

Em populações pediátricas saudáveis também foi observado que a USQ tem a capacidade de detectar baixo mineral ósseo em pacientes com histórico de fracturas (Schalamon, Singer, Schwantzer, & Nietosvaara, 2004; Suuriniemi, Mahonen, Kovanen, Alen, & Cheng, 2003). Um Z-score inferior a -2 avaliado por USQ no calcâneo revelou ser tão sensível como um Z-score inferior a -2 avaliado por DXA na coluna lombar na identificação de crianças que já haviam sofrido fracturas ósseas de impacto (Fielding, Nix, & Bachrach, 2003). Estes resultados revelam que a avaliação de crianças por USQ constitui uma mais-valia para o despiste da fragilidade óssea, não existindo, no entanto, estudos suficientes em crianças que possam definir qual destes métodos poderá ser a melhor escolha para avaliar o risco de fractura durante a fase de crescimento.

CAPÍTULO III – METODOLOGIA

Este capítulo tem como finalidade apresentar a concepção do estudo, a selecção da amostra, a descrição dos instrumentos e equipamentos utilizados para a recolha de dados, bem como os procedimentos e análise estatística adoptados.

3.1. Concepção do estudo

Este é um estudo transversal e descritivo que teve como objectivo analisar as propriedades de medida, nomeadamente a velocidade do som nas regiões radial e tibial pelo sistema de ultra-sonografia BeamMed Omnisense em comparação com os resultados obtidos por absorptometria radiológica de dupla energia e com o historial de fracturas ósseas no que diz respeito ao diagnóstico de casos de fragilidade óssea na amostra pediátrica.

3.2. Selecção da Amostra

Quinhentas e sessenta e cinco (565) crianças com idades compreendidas entre os 10 e os 12 anos, alunas do 5º ano do ensino básico de várias escolas do conselho de Oeiras foram recrutadas para este estudo. As crianças avaliadas para este projecto estiveram inseridas no programa **PESSOA** – *Promoção do Exercício e Saúde no Sedentarismo e Obesidade na Adolescência*- numa acção conjunta do Ministério da Educação e a Universidade Técnica de Lisboa – Faculdade de Motricidade Humana. Este programa surgiu num contexto de prevenção /tratamento da obesidade nos adolescentes, em contexto escolar, visando fundamentalmente:

- i.* Influenciar o equilíbrio energético (aumentar o dispêndio energético e reduzir o consumo calórico);
- ii.* Reduzir os comportamentos saudáveis dos jovens em idade escolar;
- iii.* Melhorar a qualidade alimentar, através do incentivo ao espírito crítico, consciente e autónomo dos adolescentes acerca dos seus hábitos alimentares.

Este programa surgiu numa fase em que se tornou pertinente a implementação de um modelo de intervenção na prevenção do excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes portugueses em contexto escolar.

Devido a razões técnicas, nomeadamente a dificuldades na medição da VS no rádio e na tíbia devido à espessura dos tecidos moles, duzentas e trinta e quatro (234) participantes foram excluídos. Tendo em conta que a avaliação por USQ pode ser influenciada não só pela temperatura da pele mas também pela quantidade de tecido subcutâneo (Ikeda & Iki, 2004), foram excluídos 12 participantes considerados obesos pelo critério de Cole (Cole et al., 2000). A amostra final ficou então composta por trezentos e dezanove indivíduos (319), cento e sessenta (160) dos quais do género feminino e cento e cinquenta e nove (159) do género masculino. Nenhum dos participantes tomava qualquer medicação que pudesse afectar o metabolismo ósseo. Os responsáveis legais pelos participantes assinaram um consentimento informado.

3.3. Instrumentos e Procedimentos

3.3.1. Velocidade do Som

A avaliação da velocidade do som no rádio (1/3 distal) e na tíbia (diáfise) foi conduzida no aparelho de USQ Omnisense® (Sunlight Omnisense TM, BeamMed Ltd; Tel Aviv, Israel). As medições foram realizadas no membro não dominante, excepto em casos de fractura óssea na zona a avaliar. O protocolo da avaliação do rádio distal consistia em:

- Medir a distância do cotovelo à ponta do 3º dedo (médio) sem a unha
- Traçar com o lápis a linha que identifica metade desta distância do lado do rádio (osso do lado do polegar). A linha deve ser perpendicular ao rádio
- O braço deve estar descontraído e a palma da mão estendida e perpendicular à mesa, apoiada numa almofada adaptada
- Aplicar o gel no braço (para lá da linha em direcção ao braço e não em direcção à mão) e na sonda
- Mover a sonda, primeiro para o lado de fora (70º) e depois para o lado de dentro (140º). O movimento de 140º demora 4-5 segundos
- Manter sempre a sonda perpendicularmente ao osso e sempre em contacto com a pele.

O protocolo da avaliação na tíbia consistia em:

- Com o participante sentado numa cadeira com as pernas a 90° (no joelho) e os pés bem apoiados no chão medir a distância da superfície plantar do calcanhar até ao topo do joelho com a fita colocada na parte interna da perna e marcar metade da distância
- Apoiar o tornozelo (mas não acima do tornozelo) numa superfície com a mesma altura da cadeira
- Colocar a sonda paralelamente à tíbia com o centro da sonda a coincidir com o centro da linha marcada na perna
- O 1º movimento começa 3 a 4 cm do lado de dentro da crista da tíbia e finaliza na crista da tíbia. Depois voltar à posição inicial
- Um ciclo completo demora 5-6 segundos.

Tanto as avaliações como a própria calibração do aparelho foram conduzidas sempre pelo mesmo técnico de acordo com os procedimentos *standard*. Os coeficientes de variação para a VS radial e tibial foram respectivamente 0,6% e 0,3%, medidos em 17 indivíduos.

3.3.2. Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea foi obtida por um *scan* de corpo inteiro no sistema DXA (QDR Explorer; Hologic, Waltham, EUA). Os *scans* e análises foram conduzidos de acordo com os procedimentos *standard* do manual de utilização e realizadas pelo mesmo técnico.

3.3.3. Estatura e Composição Corporal

A altura dos participantes (cm) foi medida em pé, sem calçado, com um estadiómetro (Seca 770, Hamburg, Germany) de acordo com o protocolo ISAK (Marfell-Jones, Olds, Stuart, & Carter, 2006). A massa corporal (kg) foi avaliada com recurso a uma balança (Seca Alpha modelo 770, Hamburg, Germany). As crianças estavam descalças e em jejum. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como a razão entre a massa corporal em quilogramas e o quadrado da altura em metros. A percentagem de gordura corporal foi estimada a partir das equações de Slaughter

(Slaughter et al., 1988) que incluíram duas pregas adiposas: geminal e tricipital, como apresentado na Tabela 2. Todas as medidas antropométricas foram realizadas pelo mesmo técnico credenciado.

Tabela 2- Equações de Slaughter adoptadas para a estimação da massa gorda (%)

Equações de Slaughter	
Raparigas	%MG= 0,610* (Σ : Tricipital + Geminal) +5,1 (r=0,88; SEE=3,80%)
Rapazes	%MG= 0,735* (Σ : Tricipital + Geminal) +1,0 (r=0,88; SEE=3,80%)

Adaptado de Slaughter et al. (1988) - *Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth.*

3.3.4. Maturidade e Consumo de Cálcio

A maturidade (\pm anos) – *maturity offset* - foi estimada como a distância positiva ou negativa em anos da idade do pico de velocidade de crescimento em altura (PVA) usando para o efeito equações preditivas específicas para cada género e que incluem variáveis como a idade, estatura, estatura sentado e massa corporal (Mirwald, Baxter-Jones, Bailey, & Beunen, 2002; Sherar, Mirwald, Baxter-Jones, & Thomis, 2005) apresentadas na Tabela 3. O consumo de cálcio (mg/dia) foi calculado através de um questionário alimentar semi-quantitativo relativo ao consumo regular de um vasto conjunto de alimentos típicos da alimentação portuguesa.

Tabela 3 - Equações preditivas por género para o cálculo da maturidade biológica em relação ao pico de velocidade de crescimento em altura

Equações preditivas do <i>Maturity offset</i>	
Raparigas	$MO = -9,376 + ((0,0001882*(CMI_{inf}*AS)) + (0,0022*(Id* CMI_{inf})) + (0,005841*(Id*AS)) - (0,002658*(Id*MC)) + (0,07693*(MC/A))$
Rapazes	$MO = -9,236 + ((0,0002708*(CMI_{inf}*AS)) - (0,001663*(Id* CMI_{inf})) + (0,007216*(Id*AS)) + (0,02292*(MC/A))$

Abr. MO, *maturity offset* (número de anos até ao pico de velocidade de crescimento em altura); CMI_{inf}, comprimento do membro inferior; AS, altura sentado; Id, idade decimal; MC, massa corporal; A, altura.

3.3.5. Fracturas Ósseas

O histórico de fracturas ósseas foi avaliado por questionário. Foi reportada a ocorrência de fracturas ósseas nos membros superiores em 38 participantes e em 7 participantes foi referida a ocorrência de fracturas nos membros inferiores.

3.4.6. Actividade Física

A avaliação da actividade física foi conduzida por acelerometria (Actigraph, Fort Walton Beach, Florida, USA) com *epochs* de 15 segundos. Os participantes foram monitorizados durante 6 dias. Foram considerados válidos os participantes que forneceram um registo de pelo menos três dias consecutivos (dois dias de semana, e um dia se fim-de-semana) com pelo menos 600 minutos diários de tempo de registo. O aparelho foi usado na anca direita e foi pedido que os participantes o usassem durante o dia, excepto para actividades que envolvessem o meio aquático. Foi fornecido aos participante uma folha onde foram registadas as horas de colocação do aparelho de manhã e as horas a que o mesmo foi retirado antes de dormir. Foram obtidos dados válidos de apenas 243 participantes (115 rapazes e 128 raparigas). Os dados foram analisados com o programa de análise MAHUFFE (www.mrc-epid.cam.ac.uk). A actividade física total foi expressa em *counts/min*, o que representa um indicador da intensidade média da actividade física.

3.4. Análise Estatística

Todos os dados referentes à descrição da amostra foram apresentados sobre a forma de média e desvio padrão, calculados através do programa SPSS (Versão 19.0 para Windows; SPSS, Chicago, IL, USA), bem como a diferença entre grupos (Teste t para amostras independentes).

Todas as variáveis ósseas foram transformadas em Z-scores de modo a testar a validade da VS radial e tibial na avaliação da saúde óssea e fragilidade. A variável DMOCI antes de ser transformada em Z-scores foi corrigida para a estatura. Este processo de padronização foi conduzido separadamente por género e grupo etário.

Para avaliar a concordância de métodos, foi calculado o coeficiente de correlação de concordância (Lin, 1989). Este coeficiente contém a medida de precisão e concordância, onde a precisão é dada pelo coeficiente de correlação de Pearson que mede a distância a que cada observação se desvia da linha ideal de correlação, enquanto a concordância mede a distância a que essa linha ideal se desvia da linha de identidade. Para esta análise foi usado o *software* estatístico MedCalc (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

A análise de estatística Kappa foi feita de modo a analisar a concordância entre tercís dos dois métodos. A fragilidade óssea foi definida por DMOCI diminuída correspondente ao primeiro tercil e por histórico de fracturas reportado por questionário.

A capacidade de identificação de participantes com fracturas pelos dois métodos de avaliação da saúde/fragilidade óssea foi avaliada por regressão logística.

Para todas as análises foi estabelecido um nível de significância de $p < 0,05$.

CAPÍTULO IV – APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo apresentam-se os resultados obtidos.

Primeiramente é feita a caracterização descritiva da amostra em relação a variáveis demográficas, composição corporal, maturidade, variáveis ósseas, consumo de cálcio e actividade física. De seguida são apresentados os resultados do grau de concordância entre os métodos avaliado através do CCC, da regressão linear e da estatística Kappa. Finalmente com recurso à regressão logística, ajustada para género e maturidade, são apresentados os resultados do poder de predição das variáveis ósseas na detecção de participantes com histórico de fracturas auto reportado.

4.1. Caracterização da Amostra

A descrição da amostra foi feita tendo em conta a amostra total e a amostra dividida por género como apresentado na Tabela 4 para as variáveis idade, composição corporal e actividade física.

Tabela 4 – Idade, composição corporal e actividade física da amostra.

	Total (n=319) [*]	Rapazes (n=159)	Raparigas (n=160)	p
Idade cronológica (anos)	10,8 ± 0,5	10,8 ± 0,4	10,8 ± 0,5	0,305
PVA (anos)	13,9 ± 0,4	14,1 ± 0,4	13,8 ± 0,3	<0,001
Distância até ao PVA (anos)	-3,15 ± 0,44	-3,25 ± 0,41	-3,05 ± 0,44	<0,001
Massa corporal (kg)	37,4 ± 7,3	36,4 ± 7,1	38,2 ± 7,3	0,015
Estatura (cm)	144,3 ± 7,2	143,4 ± 6,8	145,2 ± 7,5	0,028
IMC (kg/m ²)	17,9 ± 2,5	17,6 ± 2,5	18,1 ± 2,4	0,075
Massa Gorda (%)	19,4 ± 6,5	17,3 ± 6,6	21,5 ± 5,7	<0,001
AF total (count/min)	475 ± 162	542 ± 181	416 ± 114	<0,001

Abr.: PVA, pico de velocidade de crescimento em altura; IMC, índice de massa corporal; AF, actividade física.

(*) A Actividade Física total foi avaliada em apenas 243 participantes.

A idade média da amostra era 10,8 anos de idade com uma média de previsão do pico de velocidade de crescimento em altura aos 13,9 anos. O valor médio de IMC para esta amostra apresenta-se dentro da normalidade para a idade em comparação com os valores de referência (Cole et al., 2000), não tendo sido encontradas diferenças entre géneros quer para a idade, quer para o IMC. Quando comparados rapazes e raparigas podemos verificar que as raparigas apresentaram maior maturidade, eram

mais altas e com maior massa corporal e percentagem de massa gorda do que os rapazes. A nível de actividade física os rapazes eram mais activos do que as raparigas.

As variáveis ósseas avaliadas e o consumo de cálcio encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Consumo de cálcio e parâmetros ósseos da amostra.

	Total*	Rapazes	Raparigas	p
Consumo de cálcio (mg/dia)	1159 ± 653	1278 ± 763	1062 ± 534	0,043
DMO corpo inteiro (g/cm ²)	0,827 ± 0,063	0,835 ± 0,057	0,820 ± 0,068	0,026
VS radial (m/s)	3751 ± 92	3753 ± 92	3748 ± 92	0,637
VS-tibial (m/s)	3635 ± 124	3635 ± 119	3635 ± 129	0,986

Abr.: DMOCI, densidade mineral óssea do corpo inteiro sem cabeça; VS, velocidade do som.

(*) O consumo de cálcio apenas foi reportado por 285 participantes.

Os rapazes apresentaram uma maior DMOCI e uma maior ingestão de cálcio diário em relação às raparigas. Não foram encontradas diferenças entre géneros para as variáveis avaliadas por USQ, quer no rádio como na tíbia.

4.2. Concordância entre Equipamentos

O grau de concordância entre as propriedades de medida dos equipamentos na detecção de fragilidade óssea foi analisado através do Coeficiente de correlação de concordância (CCC) e regressão linear depois da padronização em Z-scores das variáveis obtidas por QUS (VS radial e VS tibial) e por DXA (DMOCI). Os CCC entre a DMOCI e a VR radial e tibial foram, respectivamente 0,129 e 0,038, como mostra a Figura 1. Os métodos não se correlacionam ($r=0,134$; $r=0,038$), sendo que a VS radial explica apenas 1.8% ($R^2=0,018$) da variabilidade da densidade mineral óssea do corpo inteiro, enquanto o mesmo parâmetro avaliado na tíbia explica apenas 0,1% ($R^2=0,001$) dessa mesma variabilidade. A recta de regressão foi diferente da linha de identidade com um declive diferente de 1, mas a intercepção não foi diferente de 0.

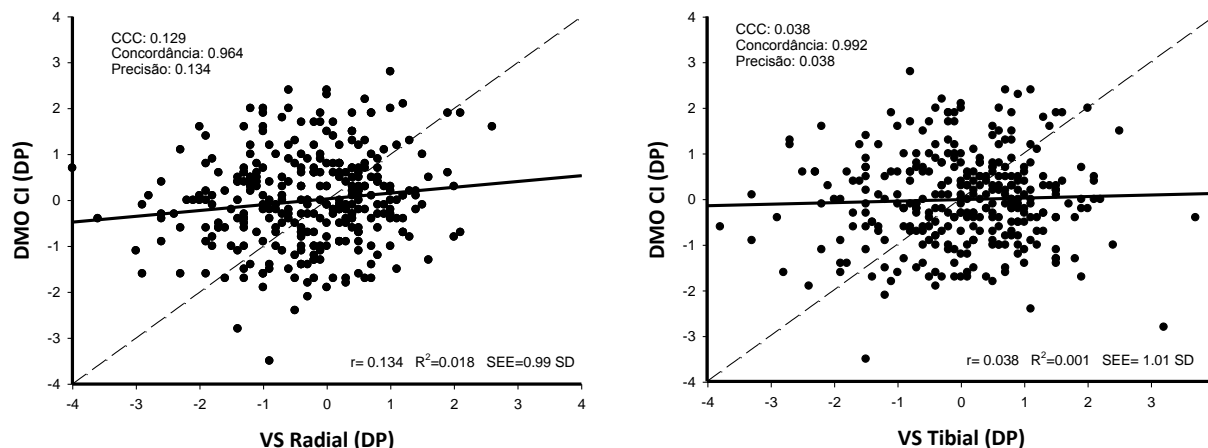


Figura 1 – Coeficiente de correlação de concordância e regressão linear entre a densidade mineral óssea do corpo inteiro) e a velocidade do som radial (à esquerda) e a velocidade do som tibial (à direita). As linhas sólidas e a tracejado representam respectivamente a linha de regressão e a linha de identidade.

Abr.: DMO CI, densidade mineral óssea do corpo inteiro; VS, velocidade de som.

4.3. Análise de classificação cruzada entre DXA e USQ

A classificação cruzada efectuada com recurso à estatística Kappa entre os dois métodos mostrou coeficientes perto de 0, o que sugere uma diferença na classificação dos participantes pelos dois equipamentos (Tabela 6).

A amostra foi dividida em três grupos de acordo com os Z-scores obtido nas variáveis ósseas. A fragilidade óssea foi definida como baixa DMO avaliada por DXA ($-1,0 \pm 0,5$ DP, 95% IC: $-1,1 - (-0,9)$ – primeiro tercil), no qual se inseriram 113 participantes (35,4%). O segundo tercil incluiu 105 participantes (32,9%) $0 \pm 0,2$ DP, 95% IC: $-0,01 - 0,8$ e no terceiro tercil incluíram-se 101 participantes (31,7%) ($1,1 \pm 0,6$ DP, 95% IC: $1,0 - 1,2$).

Dos 113 participantes inseridos no primeiro tercil da avaliação por DXA, teoricamente o tercil com maior indicativo de fragilidade óssea, apenas 41 participantes (36,3%) foram categorizados nesse mesmo tercil na avaliação por USQ na região radial e 38 (33,6%) na região tibial.

Tabela 6 - Análise de classificação cruzada entre métodos

DXA – DMOCI Tercis		USQ – VS Radial Tercis				USQ – VS Tibial Tercis			
		1	2	3	Total	1	2	3	Total
1	N	41	40	32	113	38	37	38	113
	% no tercil DXA	36,3%	35,4%	28,3%	100%	33,6%	32,7%	33,6%	100%
	% no tercil USQ	40,6%	36,7%	29,4%	35,4%	38,4%	33,6%	34,5%	35,4%
	% amostra total	12,9%	12,5%	10,0%	35,4%	11,9%	11,6%	11,9%	35,4%
2	N	33	31	41	105	28	36	41	105
	% no tercil DXA	31,4%	29,5%	39,0%	100%	26,7%	34,3%	39,0%	100%
	% no tercil USQ	32,7%	28,4%	37,6%	32,9%	28,3%	32,7%	37,3%	32,9%
	% amostra total	10,3%	9,7%	12,9%	32,9%	8,8%	11,3%	12,9%	32,9%
3	N	27	38	36	101	33	37	31	101
	% no tercil DXA	26,7%	37,6%	35,6%	100%	32,7%	36,6%	30,7%	100%
	% no tercil USQ	26,7%	34,9%	33,0%	31,7%	33,3%	33,6%	28,2%	31,7%
	% amostra total	8,5%	11,9%	11,3%	31,7%	10,3%	11,6%	9,7%	31,7%
Total	N	101	109	109	319	99	110	110	319

Abr.: DXA, Absortometria radiológica de dupla energia, USQ, ultra-sonografia quantitativa, DMOCI, densidade mineral óssea do corpo inteiro, VS, velocidade do som.

4.4. Regressão Logística Binária

Com recurso a um questionário de ocorrência de fracturas ósseas, foram formados dois grupos: um com histórico de fracturas e outro que não reportou qualquer fractura óssea. Foi aplicada a análise de regressão logística ajustada para o género e maturidade (Tabela 7).

Tabela 7 - Regressão logística binária para as fracturas ósseas ajustada para género e maturação

Medida	Coefficient	SE	OR	95% IC OR	p
VS radial (DP)	-0,344	0,148	0,709	0,530 – 0,948	0,020
VS tibial(DP)	-0,274	0,142	0,760	0,575 – 1,004	0,054
DMOCI (DP)	-0,035	0,178	0,966	0,682 – 1,369	0,846

Abr.: VS, velocidade do som; DMOCI, densidade mineral óssea do corpo inteiro. SE, erro padrão, OR, *odds ratio*, CI, intervalo de confiança.

Esta análise mostrou que a velocidade do som na região radial avaliada por USQ foi a única variável preditiva na identificação de participantes que reportaram histórico de fracturas; por cada desvio padrão de aumento da velocidade do som radial, verificou-se um decréscimo de 29,1% no risco de fractura. (p=0,20).

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O objectivo deste estudo foi analisar as propriedades de medida da velocidade do som avaliada por USQ na região radial e tibial, na detecção de fragilidade óssea em crianças. Uma DMO do corpo inteiro sem considerar a cabeça inferior a -0,9 DP ou a presença de histórico de fractura foram os elementos de referência na definição da fragilidade óssea.

Após a standardização de todas as variáveis ósseas a análise de concordância mostrou que não existe correlação entre os métodos. A regressão logística ajustada para a género e maturidade revelou que a velocidade do som na região radial foi a única variável significativa na estimação de fractura óssea.

A velocidade de transmissão do sinal de ultra-som é influenciada pela densidade mineral, microarquitectura e elasticidade do osso cortical na região avaliada (Genant et al., 1996; Gregg et al., 1997a; Kaufman & Einhorn, 1993; Njeh et al., 1999), embora o USQ não esteja capacitado para avaliar cada componente de tecido ósseo. A DXA por sua vez avalia a DMO integral da região avaliada, o que inclui osso cortical e trabecular (Bianchi et al., 2010; Binkovitz & Henwood, 2007).

Diferenças nos diversos tecidos ósseos (cortical vs. trabecular), mas também nas regiões ósseas avaliadas (radio e tibia vs. corpo inteiro), poderão explicar a falta de concordância entre os métodos neste e noutros estudos (Christoforidis et al., 2010; Christoforidis et al., 2009; Christoforidis et al., 2011; Halaba, Konstantynowicz, Pluskiewicz, Kaczmarski, & Piotrowska-Jastrzebska, 2005; Wang et al., 2008). No seu conjunto estes estudos utilizaram medidas convertidas em Z-scores para a velocidade do som do rádio e/ou tibia (Christoforidis et al., 2010; Christoforidis et al., 2009; Christoforidis et al., 2011; Halaba et al., 2005; Wang et al., 2008) e para a DMO do corpo inteiro (Halaba et al., 2005), coluna lombar (Christoforidis et al., 2010; Christoforidis et al., 2009; Christoforidis et al., 2011; Halaba et al., 2005; Wang et al., 2008), e/ou fémur esquerdo (sub-regiões) (Christoforidis et al., 2009; Wang et al., 2008) de forma a comparar a USQ e DXA como métodos de avaliação da fragilidade óssea.

Contudo outros estudos comparando os mesmos equipamentos em crianças e adolescentes saudáveis revelaram associações entre valores não-padronizados da DXA para o corpo inteiro, coluna lombar e/ou regiões do fêmur com medidas de USQ para o calcâneo (Halaba et al., 2005; Sundberg, Gardsell, Johnell, Ornstein, & Sernbo, 1998) ou falanges (Halaba et al., 2005).

Da mesma forma uma baixa velocidade do som na região radial e tibial avaliada por USQ, também sugere uma pior saúde óssea confirmada por DXA em crianças e adolescentes incapacitados e institucionalizados (Hartman, Brik, et al., 2004). Em adição foram demonstradas associações entre a USQ do calcâneo e a DXA de várias regiões ósseas em mulheres pós-menopausa com osteoporose e/ou fracturas (Timpou, Bosaeus, Bengtsson, & Landin-Wilhelmsen, 2010) e em amostras de indivíduos adultos de ambos os géneros (Moris et al., 1995).

Regra geral tem sido observado que a velocidade do som da USQ está bem correlacionada com a DMO da DXA na mesma região óssea, p.e. o rádio (Njeh et al., 2001) ou entre regiões com predominância de tecido ósseo trabecular, p.e. o calcâneo na USQ com a coluna lombar e o fêmur proximal na DXA (Guglielmi et al., 2009; Guglielmi & de Terlizzi, 2009; Hans et al., 2008; Lee, Hwang, & Lin, 2010; Tuna et al., 2008). Contudo há que ter presente que uma associação linear estabelecida por análise de regressão ou por correlação bivariada ou parcial não é suficiente para testar a concordância entre os métodos. É também necessário que as observações se situem, graficamente, ao longo da linha de identidade (Bland & Altman, 1986). Além disso é necessário recorrer, como já referido, a uma padronização das variáveis, quando é necessário comparar o desempenho da USQ e da DXA dado que as variáveis avaliadas têm diferentes unidades de medida. A inclusão de indivíduos obesos na amostra e a não-normalização da DMO para a estatura pode também gerar resultados pouco precisos, devido ao enviesamento que o tecido mole pode induzir na avaliação por USQ (tendência para medir valores mais baixos de velocidade de som)(Baptista et al., 2011; Falk et al., 2008) e que a estatura dos participantes pode induzir na DMO avaliada por DXA (tendência para valores mais elevados de DMO) (Prentice, Parsons, & Cole, 1994). Todos estes procedimentos foram adoptados no presente estudo.

Relativamente à fractura óssea, o calcâneo avaliado por USQ tem vindo a ser considerado um bom preditor de risco de fractura, independentemente da DMO (Karlsson et al., 2001) em adultos idosos de ambos os géneros (Chan, Nguyen, Center, Eisman, & Nguyen, 2012; Hans et al., 1996; He et al., 2000; Moayyeri et al., 2012). A velocidade do som avaliada por USQ nas falanges (Schalamon et al., 2004) e no calcâneo (Fielding et al., 2003) é também inferior em crianças que sofrem recorrentemente fracturas. Contudo análises feitas em locais predominantemente corticais, como o rádio e a tíbia, também revelaram ser preditivas na detecção de risco de fracturas (Olszynski et al., 2012). Num estudo recente, o sistema de USQ BeamMed Omnisense conferiu uma predição de risco de fractura durante 5 anos de forma independente da DMO e de outros factores de risco. Quando avaliada a velocidade do som no rádio e na tíbia numa população adulta de ambos os géneros foi demonstrado que um aumento de 150m/v na velocidade do som estava associado a uma diminuição do risco clínico de ocorrência de fractura em cerca de 18% (Olszynski et al., 2012). No presente estudo com crianças e jovens um aumento de cerca de 92m/s na velocidade do som radial estava associado a uma diminuição de cerca de 29% do risco de fractura.

A importância da avaliação do osso cortical tanto em populações pediátricas como na população adulta está relacionada com o facto de que a maioria das fracturas ocorre em regiões corticais (Zebaze et al., 2010). As fracturas podem ocorrer fundamentalmente nestas regiões devido ao decréscimo da robustez óssea, como reflexo de um aumento da porosidade cortical (Kanis et al., 2008). Tem sido demonstrado que a DMO avaliada por DXA parece estar fracamente associada com a porosidade cortical: alguns indivíduos têm DMO normal, mas elevada porosidade e por isso mesmo maior fragilidade óssea, enquanto outros sujeitos, diagnosticados com osteoporose pela DXA, revelam pouca massa óssea, mas no entanto também pouca porosidade cortical (Zebaze et al., 2010). No nosso estudo a avaliação do *scan* integral do corpo inteiro por DXA, sem a cabeça, a nível de DMO não providenciou predição significativa do risco de fractura.

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Em conclusão, apesar da falta de concordância entre os valores de DMO CI avaliados por DXA, o USQ BeamMead Omnisense demonstrou predição significativa na identificação de fracturas quando avaliada na região radial em crianças entre os 10-12 anos, revelando ser instrumento útil na detecção de fragilidade óssea.

A falta de concordância entre os métodos em idades pediátricas, após transformação dos valores das variáveis de forma a poderem ser comparados assim como a eliminação de participantes obesos e o ajuste da DMOCI para altura corporal sugere a necessidade de aplicação da mesma metodologia em amostras com outras faixas etárias, em particular em adultos jovens dos 20-35 anos, idade em que se alcança o pico de massa óssea e em adultos idosos, em que se verifica uma acentuada perda de mineral ósseo.

Um estudo de observação longitudinal seria desejável para inventariação de fracturas, todavia o tamanho da amostra necessário para este tipo de estudos exigiria recursos humanos e materiais acrescidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alfram, P. A., & Bauer, G. C. H. (1962). Epidemiology fractures of the forearm. *J. Bone Joint Surg Am*, 44, 105-114.
- Baptista, F., Fragoso, I., Branco, J., de Matos, A. A., & Sardinha, L. B. (2011). Reference data for bone speed of sound in portuguese girls and boys aged 9-13 years. *J Clin Densitom*, 14(4), 484-491.
- Baroncelli, G. I. (2008). Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. [Review]. *Pediatr Res*, 63(3), 220-228.
- Baroncelli, G. I., Bertelloni, S., Sodini, F., & Saggese, G. (2005). Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Pediatr Drugs*, 7(5), 295-323.
- Baroncelli, G. I., Federico, G., Bertelloni, S., Sodini, F., De Terlizzi, F., Cadossi, R., & Saggese, G. (2003). Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. [Clinical Trial]. *Pediatr Res*, 54(1), 125-136.
- Baroncelli, G. I., Federico, G., Vignolo, M., Valerio, G., del Puente, A., Maghnie, M., . . . Saggese, G. (2006). Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone*, 39(1), 159-173.
- Baxter-Jones, A. D., Faulkner, R. A., Forwood, M. R., Mirwald, R. L., & Bailey, D. A. (2011). Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Bone Miner Res*, 26(8), 1729-1739.
- Becker, C. (2006). Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. [Review]. *Clin Cornerstone*, 8(1), 19-27.
- Bianchi, M. L., Baim, S., Bishop, N. J., Gordon, C. M., Hans, D. B., Langman, C. B., . . . Kalkwarf, H. J. (2010). Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. [Congresses]. *Pediatr Nephrol*, 25(1), 37-47.

- Binkovitz, L. A., & Henwood, M. J. (2007). Pediatric DXA: technique and interpretation. [Review]. *Pediatr Radiol*, 37(1), 21-31.
- Blake, G. M., Patel, R., & Fogelman, I. (1998). Peripheral or axial bone density measurements? *J Clin Densitom*, 1(1), 55-63.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-310.
- Bonnick, S. L. (2006). Osteoporosis in men and women. [Review]. *Clin Cornerstone*, 8(1), 28-39.
- Brukx, L. J., & Waelkens, J. J. (2003). Evaluation of the usefulness of a quantitative ultrasound device in screening of bone mineral density in children. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *Ann Hum Biol*, 30(3), 304-315.
- Canhão, H., Fonseca, J. E., & de Queiroz, M. V. (2005). Epidemiologia da Osteoporose: Mecanismos de Remodelação Óssea e Factores protectores do osso. *Acta Reumatol Port*, 30, 225-240.
- Chan, M. Y., Nguyen, N. D., Center, J. R., Eisman, J. A., & Nguyen, T. V. (2012). Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Calcif Tissue Int*, 90(2), 128-136.
- Chappard, Basle, M. F., Legrand, E., & Audran, M. (2008). Trabecular bone microarchitecture: a review. [Review]. *Morphologie*, 92(299), 162-170.
- Chappard, Berger, G., Roux, C., & Laugier, P. (1999). Ultrasound measurement on the calcaneus: influence of immersion time and rotation of the foot. *Osteoporis Int*, 9(4), 318-326.
- Cheng, S., Njeh, C. F., Fan, B., Cheng, X., Hans, D., Wang, L., . . . Genant, H. K. (2002). Influence of region of interest and bone size on calcaneal BMD: implications for the accuracy of quantitative ultrasound assessments at the calcaneus. *Br J Radiol*, 75(889), 59-68.
- Christoforidis, A., Economou, M., Papadopoulou, E., Kazantzidou, E., Gompakis, N., & Athanassiou-Metaxa, M. (2010). Bone status of children with hemophilia A assessed with quantitative ultrasound sonography (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr Hematol Oncol*, 32(7), e259-263.

- Christoforidis, A., Perifanis, V., Papadopoulou, E., Dimitriadou, M., Kazantzidou, E., Vlachaki, E., & Tsatra, I. (2009). Poor correlations between measurements of bone quality by quantitative ultrasound sonography and dual energy X-ray absorptiometry in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Haematol*, 82(1), 15-21.
- Christoforidis, A., Printza, N., Gkogka, C., Siomou, E., Challa, A., Kazantzidou, E., . . . Papachristou, F. (2011). Comparative study of quantitative ultrasonography and dual-energy X-ray absorptiometry for evaluating renal osteodystrophy in children with chronic kidney disease. [Comparative Study]. *J Bone Miner Metab*, 29(3), 321-327.
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J* (320), 1240.
- Damilakis, J., Galanakis, E., Mamoulakis, D., Sbyrakis, S., & Gourtsoyiannis, N. (2004). Quantitative ultrasound measurements in children and adolescents with: type 1 diabetes. *Calcif Tissue Int*, 74, 424-428.
- De Terlizzi, F., Battista, S., Cavani, F., Cane, V., & Cadossi, R. (2000). Influence of bone tissue density and elasticity on ultrasound propagation: an in vitro study. [In Vitro] *J Bone Miner Res*, 15(12), 2458-2466.
- Ellis, K. J., Shypailo, R. J., Wong, W. W., & Abrams, S. A. (2003). Bone mineral mass in overweight and obese children: diminished or enhanced? [Comparative Study Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Acta diabetologica*, 40 Suppl 1, S274-277.
- Falk, B., Braid, S., Moore, M., O'Leary, D., Sullivan, P., & Klentrou, P. (2008). Bone properties in overweight pre- and early-pubertal boys. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Exerc Sci*, 20(1), 50-61.
- Fewtrell, M. S. (2003). Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child*, 88(9), 795-798.
- Fielding, K. T., Nix, D. A., & Bachrach, L. K. (2003). Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Densitom*, 6(1), 7-15.
- Fuchs, R. K., Bauer, J. J., & Snow, C. M. (2001). Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. [Clinical Trial

- Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Bone Miner Res*, 148-156.
- Genant, H. K., Engelke, K., Fuerst, T., Gluer, C. C., Grampp, S., Harris, S. T., . . . Takada, M. (1996). Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. [Review]. *J Bone Miner Res*, 11(6), 707-730.
- Gluer, C. C., Wu, C. Y., Jergas, M., Goldstein, S. A., & Genant, H. K. (1994). Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Calcif Tissue Int*, 55(1), 46-52.
- Gnudi, S., Ripamonti, C., & Malavolta, N. (2000). Quantitative ultrasound and bone densitometry to evaluate the risk of nonspine fractures: a prospective study. *Osteoporis Int*, 11(6), 518-523.
- Gordon, C. M., Bachrach, L. K., Carpenter, T. O., Crabtree, N., El-Hajj Fuleihan, G., Kutilek, S., . . . Kalkwarf, H. J. (2008). Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. [Practice Guideline]. *J Clin Densitom*, 11(1), 43-58.
- Goulding, A., Jones, I. E., Williams, S. M., Grant, A. M., Taylor, R. W., Manning, P. J., & Langley, J. (2005). First fracture is associated with increased risk of new fractures during growth. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Pediatr*, 146(2), 286-288.
- Gregg, E. W., Kriska, A. M., Salamone, L. M., Roberts, M. M., Anderson, S. J., Ferrell, R. E., . . . Cauley, J. A. (1997a). The Epidemiology of Quantitative Ultrasound: A review of the relationship with Bone Mass, Osteoporosis and Fracture Risk. *Osteoporis Int*, 7, 89-99.
- Gregg, E. W., Kriska, A. M., Salamone, L. M., Roberts, M. M., Anderson, S. J., Ferrell, R. E., . . . Cauley, J. A. (1997b). The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Osteoporis Int*, 7(2), 89-99.
- Guglielmi, G., Adams, J., & Link, T. M. (2009). Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status. *Eur Radiol*, 19(8), 1837-1848.
- Guglielmi, G., & de Terlizzi, F. (2009). Quantitative ultrasound in the assessment of osteoporosis. [Review]. *Eur J Radiol*, 71(3), 425-431.

- Guglielmi, G., Njeh, C. F., de Terlizzi, F., De Serio, D. A., Scillitani, A., Cammisa, M., . . . Genant, H. K. (2003). Palangeal quantitative ultrasound, phalangeal morphometric variables, and vertebral fracture discrimination. *Calcif Tissue Int*, 72(4), 469-477.
- Halaba, Z. P., Konstantynowicz, J., Pluskiewicz, W., Kaczmarski, M., & Piotrowska-Jastrzebska, J. (2005). Comparison of phalangeal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in healthy male and female adolescents. [Comparative Study]. *Ultrasound Med Biol*, 31(12), 1617-1622.
- Hans, D., Dargent-Molina, P., Schott, A. M., Sebert, J. L., Cormier, C., Kotzki, P. O., . . . Meunier, P. J. (1996). Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet*, 348(9026), 511-514.
- Hans, D., Durosier, C., Kanis, J. A., Johansson, H., Schott-Pethelaz, A. M., & Krieg, M. A. (2008). Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *Eur J Radiol*, 23(7), 1045-1051.
- Hans, D., Wu, C., Njeh, C. F., Zhao, S., Augat, P., Newitt, D., . . . Genant, H. K. (1999). Ultrasound velocity of trabecular cubes reflects mainly bone density and elasticity. *Calcif Tissue Int*, 64(1), 18-23.
- Hartman, C., Brik, R., Tamir, A., Merrick, J., & Shamir, R. (2004). Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clin Nutr*, 23(1), 89-98.
- Hartman, C., Hino, B., Lerner, A., Eshach-Adiv, O., Berkowitz, D., Shaoul, R., . . . Shamir, R. (2004). Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 39(5), 504-510.
- Hartman, C., Shamir, R., Eshach-Adiv, O., Iosilevsky, G., & Brik, R. (2004). Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. [Comparative Study]. *J Rheumatol*, 31(5), 981-985.
- He, Y. Q., Fan, B., Hans, D., Li, J., Wu, C. Y., Njeh, C. F., . . . Genant, H. K. (2000). Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of

hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporis Int*, 11(4), 354-360.

Howard, G. M., Nguyen, T. V., Harris, M., Kelly, P. J., & Eisman, J. A. (1998). Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. [Research Support, Non-U.S. Gov't Twin Study]. *J Bone Miner Res*, 13(8), 1318-1327.

Hui, S. L., Slemenda, C. W., & Johnston, C. C., Jr. (1990). The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Osteoporis Int*, 1(1), 30-34.

Huopio, J., Kroger, H., Honkanen, R., Jurvelin, J., Saarikoski, S., & Alhava, E. (2004). Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. *Osteoporis Int*, 15, 190-195.

Ikeda, Y., & Iki, M. (2004). Precision control and seasonal variations in quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. *J Bone Miner Metab*, 22(6), 588-593.

Kaga, M., Takahashi, K., Suzuki, H., Matsueda, M., Moriwake, T., Miyatake, N., . . . Seino, Y. (2002). Ultrasound assessment of tibial cortical bone acquisition in Japanese children and adolescents. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Bone Miner Metab*, 20(2), 111-115.

Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Oden, A., Melton, L. J., & Khaltsev, N. (2008). A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*, 42(3), 467-475.

Karlsson, M. K., Duan, Y., Ahlborg, H., Obrant, K. J., Johnell, O., & Seeman, E. (2001). Age, gender, and fragility fractures are associated with differences in quantitative ultrasound independent of bone mineral density. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Bone*, 28(1), 118-122.

Kaufman, J. J., & Einhorn, T. A. (1993). Perspective: ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res*, 8, 517-525.

Khaw, K. T., Reeve, J., Luben, R., Bingham, S., Welch, A., Wareham, N., & al, e. (2004). Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*, 363, 197-202

- Knapp, K. M. (2009). Quantitative ultrasound and bone health. [Review]. *Salud publica de Mexico, 51 Suppl 1*, S18-24.
- Knapp, K. M., Blake, G. M., Spector, T. D., & Fogelman, I. (2001). Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. [Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Osteoporis Int, 12*(6), 456-464.
- Krieg, M. A., Barkmann, R., Gonnelli, S., Stewart, A., Bauer, D. C., Del Rio Barquero, L., . . . Hans, D. (2008). Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. [Practice Guideline]. *J Clin Densitom, 11*(1), 163-187.
- Langton, C. M., Palmer, S. B., & Porter, R. W. (1984). The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eng Med, 13*(2), 89-91.
- Laugier, P. (2006). Quantitative ultrasound of bone: looking ahead. [Editorial]. *Joint Bone Spine, 73*(2), 125-128.
- Lee, H. D., Hwang, H. F., & Lin, M. R. (2010). Use of Quantitative Ultrasound for Identifying Low Bone Density in Older People. *J Ultrasound Med, 29*, 1083–1092.
- Leonard, M. B., Feldman, H. I., Zemel, B. S., Berlin, J. A., Barden, E. M., & Stallings, V. A. (1998). Evaluation of low density spine software for the assessment of bone mineral density in children. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Bone Miner Res, 13*(11), 1687-1690.
- Leonard, M. B., & Zemel, B. S. (2004). Assessmente of Bone Mineralization in Children and Adolescents. *Clin Reviews Bone Min Metab, 2*(1), 3-18.
- Lequin, M. H., van Rijn, R. R., Robben, S. G., Hop, W. C., & van Kuijk, C. (2000). Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in caucasian children and adolescents (aged 6 to 19 years). *Calcif Tissue Int, 67*(2), 101-105.
- Levine, A., Mishna, L., Ballin, A., Givoni, S., Dinari, G., Hartman, C., & Shamir, R. (2002). Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn disease. [Comparative Study]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr, 35*(2), 169-172.
- Lin, L. I. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics, 45*(1), 255-268.

- Lohman, T. G. (1992). *Advances in body composition assessment – Current issues in exercise science*. Champaign: Human Kinetics Publishers, 2-3. .
- Loud, K. J., & Gordon, C. M. (2006). Adolescent bone health. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160(10), 1026-1032.
- Malina, R., Bouchard, C., & Bar-Or, O. (2004). *Growth maturation and physical activity* (2nd ed.). Champaign.
- Marfell-Jones, M., Olds, T., Stuart, A., & Carter, L. (2006). *International standards for anthropometric assessment*. Potchefstroom: ISAK.
- McKay, H. A., Petit, M. A., Schutz, R. W., Prior, J. C., Barr, S. I., & Khan, K. M. (2000). Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. *J Pediatr*, 136(2), 156-162.
- Mirwald, R. L., Baxter-Jones, A. D., Bailey, D. A., & Beunen, G. P. (2002). An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc*, 34(4), 689-694.
- Moayyeri, A., Adams, J. E., Adler, R. A., Krieg, M. A., Hans, D., Compston, J., & Lewiecki, E. M. (2012). Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Osteoporos Int*, 23(1), 143-153.
- Moris, M., Peretz, A., Tjeka, R., Negaban, N., Wouters, M., & Bergmann, P. (1995). Quantitative ultrasound bone measurements: normal values and comparison with bone mineral density by dual X-ray absorptiometry. [Comparative Study]. *Calcif Tissue Int*, 57(1), 6-10.
- Mughal, M. Z., Langton, C. M., G., U., Morrison, J., & Specker, B. L. (1996). Comparison between broad-band ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. *Acta Paediatr*, 85, 663-665.
- Mughal, M. Z., Ward, K., Qayyum, N., & Langton, C. M. (1997). Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Arch Disease Child*, 76, 535-536.

- Njeh, C. F., Boivin, C. M., & Langton, C. M. (1997). The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Osteoporis Int*, 7(1), 7-22.
- Njeh, C. F., Fuerst, T., Diessel, E., & Genant, H. K. (2001). Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A Reflection. *Osteoporis Int*, 12, 1-15.
- Njeh, C. F., Hans, D., Fuerst, T., Glüer, C. C., & Genant, H. K. (1999). *Quantative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status*. London, U.K.
- Ocarino, N. M., & Serakides, R. (2005). Effect of the physical activity on normal bone and on tge osteoporosis prevention and treatment. *Rev Bras Med Esporte*, 12(3), 149-152.
- Olszynski, W. P., Brown, J. P., Adachi, J. D., Hanley, D. A., Ioannidis, G., & Davison, K. S. (2012). Five-year incident fracture risk assessed by quantitative multisite ultrasound: The Canadian Multicentre Osteoporosis study. *Bone*, 50(1), S29-S30.
- Pais, R., Campean, R., Simon, S.-P., Bolosiu, C. R., Muntean, L., & Bolosiu, H. D. (2010). Accuracy of Quantitative Ultrasound Parameters in the Diagnosis of Osteoporosis. *Cent Eur J Med*, 5(4), 478-485.
- Pettinato, A. A., Loud, K. J., Bristol, S. K., Feldman, H. A., & Gordon, C. M. (2006). Effects of nutrition, puberty, and gender on bone ultrasound measurements in adolescents and young adults. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Adolesc Health*, 39(6), 828-834.
- Prentice, A., Parsons, T. S., & Cole, T. J. (1994). Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutri*, 60, 837-842.
- Pevrhal, S., Fuerst, T., Fan, B., Njeh, C. F., Uffmann, M., Srivastav, S., & Genant, H. K. (2001). Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporis Int*, 12, 28-34
- Rauch, F., Plotkin, H., DiMeglio, L., Engelbert, R. H., Henderson, R. C., Munns, C., . . . Zeitler, P. (2008). Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*, 11(1), 22-28.

- Ravaud, P., Reny, J. L., Giraudeau, B., Porcher, R., Dougados, M., & Roux, C. (1999). Individual smallest detectable difference in bone mineral density measurements. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Bone Min Res*, 14(8), 1449-1456.
- Sambrook, P. N., Kelly, P. J., Morrison, N. A., & Eisman, J. A. (1994). Genetics of osteoporosis. *Rheumatology*, 33(11), 1007-1011.
- Sawyer, A., Moore, S., Fielding, K. T., Nix, D. A., Kiratli, J., & Bachrach, L. K. (2001). Calcaneus ultrasound measurements in a convenience sample of healthy youth. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Densitom*, 4(2), 111-120.
- Schalamon, J., Singer, G., Schwantzer, G., & Nietosvaara, Y. (2004). Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. [Comparative Study]. *J Bone Min Res*, 1276-1279.
- Schonau, E. (1998). Problems of bone analysis in childhood and adolescence. [Review]. *Pediatr Nephrol*, 12(5), 420-429.
- Sherar, L. B., Mirwald, R. L., Baxter-Jones, A. D., & Thomis, M. (2005). Prediction of adult height using maturity-based cumulative height velocity curves. *J Pediatr*, 147(4), 508-514.
- Sievanen, H., Cheng, S., Ollikainen, S., & Uusi-Rasi, K. (2001). Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. *Osteoporis Int*, 12(5), 399-405.
- Slaughter, M. H., Lohman, T. G., Boileau, R. A., Horswill, C. A., Stillman, R. J., Van Loan, M. D., & Bembien, D. A. (1988). Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol*, 60(5), 709-723.
- Southard, R. N., Morris, J. D., Mahan, J. D., Hayes, J. R., Torch, M. A., Sommer, A., & Zipf, W. B. (1991). Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Radiology*, 179(3), 735-738.
- Sundberg, M., Gardsell, P., Johnell, O., Ornstein, E., & Sernbo, I. (1998). Comparison of quantitative ultrasound measurements in calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11-16 years. [Comparative Study]. *Osteoporis Int*, 8(5), 410-417.
- Suuriniemi, M., Mahonen, A., Kovanen, V., Alen, M., & Cheng, S. (2003). Relation of PvuII site polymorphism in the COL1A2 gene to the risk of fractures in prepubertal Finnish girls. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Physiol Genomics*, 14(3), 217-224.

- Thompson, P., Taylor, J., Fisher, A., & Oliver, R. (1998). Quantitative heel ultrasound in 3180 women between 45 and 75 years of age: compliance, normal ranges and relationship to fracture history. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Osteoporis Int*, 8(3), 211-214.
- Trimpou, P., Bosaeus, I., Bengtsson, B.-A., & Landin-Wilhelmsen, K. (2010). Hight correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of fellow-up. *Eur J Radiol*, 73, 360-364.
- Tuna, H., Birtane, M., Ekuklu, G., Cermik, F., Tuna, F., & Kokino, S. (2008). Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? *Yonsei Med J*, 49(3), 436-442.
- Uziel, Y., Zifman, E., & Hashkes, P. J. (2009). Osteoporosis in children: pedriatic and pedriatic rheumatology perspective: a review. *Pediatr Rheumatol*, 7(16), 1-8.
- van den Bergh, J. P., Noordam, C., Ozyilmaz, A., Hermus, A. R., Smals, A. G., & Otten, B. J. (2000). Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimensions and pubertal stage. *Osteoporis Int*, 11(11), 967-976.
- Vignolo, M., Parodi, A., Mascagni, A., Torrisi, C., De Terlizzi, F., & Aicardi, G. (2006). Longitudinal assessment of bone quality by quantitative ultrasonography in children and adolescents. *Ultrasound Med Biol*, 32(7), 1003-1010.
- von Scheven, E. (2007). Pediatric bone density and fracture. [Review]. *Current osteoporosis reports*, 5(3), 128-134.
- Wang, Q., Nicholson, P. H., Timonen, J., Alen, M., Moilanen, P., Suominen, H., & Cheng, S. (2008). Monitoring bone growth using quantitative ultrasound in comparison with DXA and pQCT. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Clin Densitom*, 11(2), 295-301.
- Wren, T. A., & Gilsanz, V. (2006). Assessing bone mass in children and adolescents. [Review]. *Curr Osteoporis Rep*, 4(4), 153-158.
- Yeh, F. J., Grant, A. M., Williams, S. M., & Goulding, A. (2006). Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Osteoporis Int*, 17(2), 267-272.

- Zadik, Z., Price, D., & Diamond, G. (2003). Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporis Int*, 14(10), 857-862. doi: 10.1007/s00198-003-1456-6
- Zadik, Z., Sinai, T., Borondukvov, E., Zung, A., Yaniv, I., & Reifen, R. (2005). Longitudinal monitoring of bone accretion measured by quantitative multi-site ultrasound (QUS) of bones in patients with delayed puberty (a pilot study). *Osteoporis Int*, 16, 1036-1041.
- Zebaze, R. M., Ghasem-Zadeh, A., Bohte, A., Iuliano-Burns, S., Mirams, M., Price, R. I., . . . Seeman, E. (2010). Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet*, 375(9727), 1729-1736.

ANEXO

Measurement Properties of Radial and Tibial Speed of Sound for Screening Bone Fragility in 10 to 12 Years Old Boys and Girls

Abstract

The objective of this study was to analyze measurement properties of the radial and tibial speed of sound (SoS) evaluated by quantitative ultrasound (QUS) for screening bone fragility. Bone fragility was defined as low whole body less head bone mineral density (WBLH BMD) measured by DXA [first tertile, 95% CI:-1.1–(-0.9)] and as past fractures evaluated by questionnaire. The sample included 319 non-obese boys and girls, aged 10-12 yrs old. All bone variables were standardized. The results revealed concordance coefficient correlations between WBLH BMD and radial and tibial SoS of 0.129 and 0.038, respectively. The regression lines between DXA and QUS variables were different from the identity lines. Cross-classification analysis by Kappa statistic showed that only 34% and 36% of the 113 participants categorized in the first tertile of WBLH BMD were also categorized in the first tertile of tibial and radial SoS, correspondingly. Logistic regression with gender and maturity adjustments demonstrates that radial SoS was the single significant variable in predicting OR for identifying participants with past fractures. In conclusion, the radial QUS revealed itself to be a valuable tool for screening bone fragility in youth of 10-12 yrs old, despite the absence of agreement with DXA WBLH BMD.

Key Words: bone density, bone fracture, DXA, QUS, speed of sound, youth

Running Title: QUS Measurement Properties

Introduction

A significant number of girls (27-40%) and boys (42-64%) sustain at least one bone fracture during growth with two thirds of these fractures occurring in subjects who fracture on more than one occasion [1]. Since the person that experiences a bone fracture has a high risk of sustaining subsequent fractures this means that some children and adolescents are more prone to sustaining this type of injury [2]. In fact, girls and boys with bone fractures usually reveal low bone mineral and bone size and consequently are at risk for osteoporosis later in life. However, osteoporosis is a disease that could have a slow and long progression starting in the period of growth associated with an insufficient acquisition of bone mineral. The screening of bone health at around 10-14 years of age in girls and 12-16 years of age in boys seems to be particularly important in the prevention of osteoporosis because about 40% of peak bone mineral mass is acquired during the four year period surrounding peak height velocity[3].

The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recommends dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as the most appropriate technique for the evaluation of bone health [4] with the bone mineral of the whole body less head (WBLH) and the antero-posterior lumbar spine as the most recommended parameter/sites for bone measurements in children and adolescents 5-19 years old [4]. The diagnosis of osteoporosis in this age group requires the presence of both low bone mineral and clinically significant bone fracture history [5]. Beyond DXA, other equipment, parameters and bone sites have been applied in both pediatrics and adults to assess bone mineral status[6]. The quantitative ultrasonography (QUS), which quantifies the ultrasound velocity and attenuation parameters at the distal regions of the appendicular skeleton, has been one of the most used tools for screening bone fragility due to its cost, ease of technique application and mostly due to the absence of exposure to ionizing

radiation, [6]. However, the existence of several QUS equipment with different types of transmission of ultrasound (trabecular transverse transmission, cortical transverse transmission, and cortical axial transmission), and the evaluation of different bone regions (radius, tibia, heel or phalanges) complicates the choice of apparatus within a bone health screening. In children and adolescents, the tibia (midshaft) and the radius (distal third) with cortical axial transmission of ultrasound have been the skeletal sites most often assessed by the multisite QUS device [6].

Some studies reveal an association between data obtained by QUS (based on bone velocity and attenuation) and DXA (based on bone mineral), suggesting that QUS and DXA parameters, even measured at different skeletal sites, may show similar results in children with disturbances of growth or disorders affecting bone health [7-9]. However, other studies show poor or inconsistent associations between QUS and DXA both in growing patients with pathology [10-12] as in healthy children [13, 14]. Given that bone ultrasounds are relatively inexpensive and free of ionizing radiation, making them a suitable method for screening bone fragility in large pediatric populations, the main objective of this study was to analyze measurement properties of BeamMed Omnisense QUS, a common ultrasound used for screening bone fragility, in 10 to 12 years old boys and girls.

Materials and Methods:

Subjects

Five hundred and sixty-five (565) participants between 10 and 12 years of age were drawn from schools. Due to difficulties in measurement of bone SoS related to the thickness of soft tissue, 234 participants were excluded from the study; 12 obese participants according to Cole criteria [15] with SoS data were also excluded. The final

sample consisted in 319 non obese participants (160 girls and 159 boys) who completed QUS and DXA evaluations. History of bone fracture was reported in the upper limbs (38 participants) and in the lower limbs (7 participants). None of the subjects were taking any medication that could affect the bone. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Human Kinetics.

Speed of sound

Evaluation of radial (distal third) and tibial (midshaft) SoS was conducted by QUS on the non-dominant limb using Omnisense (Sunlight Omnisense TM, BeamMed Ltd; Tel Aviv, Israel). Evaluation was conducted on the dominant limb in case of past fracture in the bone site being evaluated. Both the calibration and evaluation were performed by the same technician according to the manufacturer's standards. The coefficients of variation for the radial and tibial SoS sites were 0.6% and 0.3%, respectively.

Bone mineral density

Bone mineral density (BMD) of the WBLH was obtained from a whole body scan with DXA (QDR Explorer; Hologic, Waltham, MA, USA). Scans and analyses were performed accordingly to the standard protocol of the operator's manual of the manufacturer by the same technician. Reproducibility of the whole body scan was not performed to avoid excessive exposure to radiation.

Body size and body composition

Standing height was measured in accordance with the International Society for the Advancement of Kinanthropometry [16]. Body mass was evaluated with a weighing-scale (Seca Alpha model 770, Hamburg, Germany) with children in underwear and

barefoot. Body mass index (BMI) was calculated as body mass in kilograms divided by body height (in meters squared). Total fat mass was estimated via Slaughter equations [17]. All anthropometric measures were made by the same trained researcher.

Maturity and calcium intake

Maturity (\pm yr) was estimated as the years of distance positive or negative from the age of peak height velocity using sex-specific prediction equations [18]. Calcium intake was calculated from a semi-quantitative Food Frequency Questionnaire, assessing regular intake of a wide set of a typical Portuguese foods.

Physical activity

Physical activity evaluation was conducted with the GT1M accelerometer (Actigraph, Fort Walton Beach, Florida, USA) with 15 second epochs. Participants wore the monitor for 4 days (two weekdays and two weekend days) providing at least 600 minutes per day of accelerometer data. The children were asked to wear the accelerometer all day, except during water activities and sleeping. Those who did not comply with these requirements were excluded from the sample. Data were obtained from 243 participants (115 boys and 128 girls). Activity data were analyzed and processed using the MAHUFFe analysis program (www.mrc-epid.cam.ac.uk). The total amount of physical activity was expressed as total counts divided by registered time, i.e., counts per minute, which is an indicator of the total physical activity.

Statistical analysis

All data were first described by mean and standard deviation and after all bone variables were standardized in order to test validity of the radial and tibial SoS to assess

bone health and fragility. Previously to the standardization the WBLH BMD was adjusted for body height. The standardization process was conducted separately for each sex and age groups. To form the groups by age, decimal age was calculated as the difference between date of birth and date of the data collection. Each age group was represented by the midpoint of the age range, so that the group of 10 year-old children included all the children aged between 9.50 and 10.49 years, and so forth. The group distribution according to the decimal age was 53 girls and 39 boys between 9.5-10.49 years of age, 95 girls and 107 boys between 10.5-11.49 years of age and 12 girls and 13 boys between 11.5-12.49 years of age. For the validation analysis the concordance coefficient correlation was used to evaluate the degree to which pairs of observations (radial SoS vs. WBLH BMD; tibial SoS vs. WBLH BMD) fall on the 45° line through the origin [19]. Differences between the regression and identity lines were tested by analyzing if the intercept and slope were different from 0 and 1, respectively. The additional use of the Kappa statistic intended to analyze the agreement by tertiles, in particular among the first tertiles of the two methods. Bone fragility was defined as low WBLH BMD measured by DXA [first tertile, 95% CI:-1.1–(-0.9)] and as past history of fractures evaluated by questionnaire. Accuracy of the radial and tibial SoS and of the WBLH BMD to identify participants with past fractures was analyzed by logistic regression. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All analyses, except concordance coefficient correlation, were conducted with SPSS statistical software package (Version 19.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL, USA). Concordance coefficient correlation was performed using MedCalc statistics software (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

Results

The characteristics of the participants are presented in table 1. Compared to boys, girls were more mature, taller and had greater body mass and fat mass. Boys had greater WBLH BMD, calcium intake and physical activity average intensity when compared to girls. However, there were no differences between genders concerning chronological age, BMI, and radial and tibial SoS.

Table 1

The degree of agreement between equipment ratings was analyzed by concordance coefficient correlations, linear regressions, and Kappa statistic, after standardization of both QUS and DXA bone variables. The concordance coefficient correlations between WBLH BMD and radial and tibial SoS were 0.129 and 0.038, respectively (Figure 1). The methods were not correlated ($r=0.134$; $r=0.038$, NS) and the radial SoS explained 1.8% of the variability of the WBLH BMD while tibial SoS explained 0.1% of the variability, with an estimated error of ~ 1 SD. The regression line was different from the identity line with a slope different from 1, but the intercept was not different from 0.

Figure 1

Cross-classification analysis between QUS and DXA showed linear weighted Kappa coefficients near 0 suggesting that the equipment's ratings were largely different (Table 2). Of the 319 subjects of the sample, 113 subjects (35.4%), 105 subjects (32.9%) and 101 subjects (31.7%) were categorized in the first tertile (mean \pm SD= -1.0 ± 0.5 SD, 95% CI= $-1.1 - -0.9$), second tertile (mean \pm SD= 0.0 ± 0.2 SD, 95% CI= $-0.01 - 0.8$), and third tertile (mean \pm SD= -1.1 ± 0.6 SD, 95% CI= $1.0 - 1.2$) of whole body DXA, respectively. Of the 113 participants in the first tertile of DXA, theoretically the tertile of increased bone fragility, only 41 participants (36.3%) were categorized in the first tertile of radial SoS and 38 participants (33.6%) in the first tertile of tibial SoS. The

percentages of participants classified in the same tertiles in the second and third tertiles were similar (30-36%) to the observed in the first tertile.

Table 2

Using a questionnaire about the past occurrence of bone fractures, two groups were formed, namely one group with history of past fractures and another without fracture history. Logistic regression adjusted for gender and maturity showed that radial SoS was the only significant variable in predicting OR for identifying participants with past fractures; each SD increase in radial SoS decreased fracture odds ratio in 29.1% ($p=0.020$) (Table 3).

Table 3

Discussion

The purpose of this study was to analyze measurement properties of radial and tibial SoS of Sunlight Omnisense QUS for screening bone fragility in youth. DXA BMD values of WBLH under -0.9 SD or the occurrence of bone fractures in the past were used as proxy evaluation of bone fragility. After standardization of both QUS and DXA measures, rate of agreement between methods revealed concordance and Kappa coefficients near zero indicating that the amount of agreement was exactly that expected by chance. Logistic regression adjusted for gender and maturity showed that radial SoS was the only significant variable in predicting odds ratio for identifying participants with past fractures.

The velocity of transmission of the ultrasound signal is influenced by mineral density, micro-architecture, and elasticity of the cortical bone slice evaluated [20, 21] but QUS does not selectively assess each component of bone tissue. Rather, the DXA evaluates mineral density of the integral scanned region which includes cortical and trabecular bone [5]. Differences in bone tissue compartments (cortical vs. integral) but also in the

skeleton regions (radius and tibia vs. WBLH) may explain the lack of agreement between the two methods in this and others studies [10-14]. Taken together these studies used standardized measures of radial and/or tibial SoS [10-14] and total body [13], lumbar spine [10-14], and/or left hip (sub-regions) BMD [11, 14] for comparing QUS and DXA methods.

However, other studies that compared performance of QUS with DXA in healthy children and adolescents revealed associations between unstandardized values of DXA for whole body, lumbar spine and/or hip regions and QUS of calcaneus [13, 22] or phalanges [13]. By similarity low tibial and radial SoS assessed by QUS also suggested poor bone status evaluated by DXA in handicapped institutionalized children and adolescents [23]. In addition, associations were shown between QUS of calcaneus and DXA of several bone regions in postmenopausal women with osteoporosis and/or bone fractures [24] or in adult people of both genders [25]. In general it has been observed that SoS of QUS is well correlated with BMD of DXA of the same bone region (radius) [26] or between regions of predominance of trabecular bone (calcaneus from QUS with lumbar spine and femur from DXA) [27-31]. However, a linear association established by regression or correlation analysis is not sufficient to test agreement between methods; it is required that the observations lie along the line of identity [32]. Therefore, it is needed to standardize the variables when comparing QUS with DXA performance, since the variables have different measurement units. Furthermore, the inclusion of obese participants in the sample and the non-normalization of BMD for the effects of bone size produced by DXA might generate less accurate results, due to both the bias of SoS by the thickness of the soft tissue surrounding the bone (trend for a lower SoS) [33, 34] and the bias of the BMD by the body height of the participants (trend for a higher BMD) [35]. All these procedures were adopted in the present study.

Regarding bone fractures, calcaneus from QUS has revealed to be able to predict fracture risk independently of BMD [36], in both elderly men and women [37-40]. Phalanx [41] and calcaneus [42] SoS are also lower in children suffering fractures. Though, variables that express cortical bone, such as radial and tibial SoS, have also been significant predictors of bone fractures [43]. BeamMed Omnisense QUS provided significant five-year fracture prediction independent of BMD and other risk factors for fracture when measured at the radius and tibia on a both gender adult sample; for the combined group, an increase of 150m/s in the radial or tibial SoS suggested a ~18% lower clinical fracture risk [43]. In our young sample an increase of 92 m/s in radial SoS was associated with a 29% decrease in fracture risk.

The importance of the assessment of the cortical bone in both pediatric and adult populations is related to the fact that almost all fractures are in predominantly cortical regions. Fractures may occur at these regions due to a decrease in bone strength as reflex of an augment in the cortical porosity. It has been noted that BMD measured by DXA seems to be poorly associated with cortical porosity: some individuals have normal BMD but high bone porosity/fragility whereas others individuals with osteoporosis diagnosis by DXA reveal low porosity [44]. In our sample a measure of the integral bone status via WBLH BMD did not provide significant fracture prediction.

In conclusion, the BeamMed Omnisense QUS provides significant fracture prediction when measured at the radius in youth 10-12 years old, revealing to be a valuable tool for screening bone fragility, despite the absence of agreement with DXA WBLH BMD.

Acknowledgments

This work was funded by Portuguese Science and Technology Foundation (PTDC/DES/115607/2009).

References

1. Yeh FJ, Grant AM, Williams SM, Goulding A. 2006 Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture. *Osteoporos Int.* 17:267-72.
2. Goulding A. 2007 Risk factors for Fractures in normally active children and adolescents, in Optimizing bone mass and strenght. In: The role of physical activity and nutrition during growth. Daly R and Petit M, Ed. *Medicine and Sport Science*, Karger, 102-120.
3. Baxter-Jones AD, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL and Bailey DA. 2011 Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: an estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res.* 26:1729-39.
4. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. 2008 Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 11:43-58.
5. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al. 2010 Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 25:37-47.
6. Baroncelli GI. 2008 Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res.* 63: 220-8.
7. Hartman C, Hino B, Lerner A, et al. 2004 Bone quantitative ultrasound and bone mineral density in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 39: 504-10.
8. Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, Iosilevsky G and Brik R. 2004 Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 31: 981-5.
9. Levine A, Mishna L, Ballin A, et al. 2002 Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 35: 169-72.
10. Christoforidis A, Economou M, Papadopoulou E, Kazantzidou E, Gompakis N and Athanassiou-Metaxa M. 2010 Bone status of children with hemophilia A assessed with quantitative ultrasound sonography (QUS) and dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *J Pediatr Hematol Oncol.* 32: 259-63.

11. Christoforidis A, Perifanis V, Papadopoulou E, et al. 2009 Poor correlations between measurements of bone quality by quantitative ultrasound sonography and dual energy X-ray absorptiometry in patients with beta-thalassaemia major. *Eur J Haematol.* 82: 15-21.
12. Christoforidis A, Printza N, Gkogka C, et al. 2011 Comparative study of quantitative ultrasonography and dual-energy X-ray absorptiometry for evaluating renal osteodystrophy in children with chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 29: 321-7.
13. Halaba ZP, Konstantynowicz J, Pluskiewicz W, Kaczmarek M and Piotrowska-Jastrzebska J. 2005 Comparison of phalangeal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in healthy male and female adolescents. *Ultrasound Med Biol.* 31: 1617-22.
14. Wang Q, Nicholson PH, Timonen J, et al. 2008 Monitoring bone growth using quantitative ultrasound in comparison with DXA and pQCT. *J Clin Densitom.* 11: 295-301.
15. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM and Dietz WH. 2000 Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Brit Med J.* 320:1240.
16. Marfell-Jones M, Olds T, Stuart A and Carter L, ed. 2006 International standards for anthropometric assessment. ISAK, Potchefstroom.
17. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. 1988 Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol.* 60: 709-23.
18. Mirwald RL, Baxter-Jones AD, Bailey DA and Beunen GP. 2002 An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc.* 34:689-94.
19. Lin LI. 1989 A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 45: 255-68.
20. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. 1996 Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Min Res.* 11: 707-30.
21. Njeh CF, Hans D, Fuerst T, Glüer CC and Genant HK, Ed. 1999 Quantative Ultrasound: Assessment of Osteoporosis and Bone Status. Martin Dunitz Ltd Ed , London.
22. Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E and Sernbo I. 1998 Comparison of quantitative ultrasound measurements in calcaneus with DXA and SXA at other

- skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11-16 years. *Osteoporos Int.* 8: 410-7.
23. Hartman C, Brik R, Tamir A, Merrick J and Shamir R. 2004 Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clin Nutr.* 24: 89-98.
 24. Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson B-A and Landin-Wihelmsen K. 2010 Hight correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. *Eur J Radiol.* 73: 360-364.
 25. Moris M, Peretz A, Tjeka R, Negaban N, Wouters M and Bergmann P. 1995 Quantitative ultrasound bone measurements: normal values and comparison with bone mineral density by dual X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int.* 57: 6-10.
 26. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E and Genant HK,. 2001 Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A Reflection. *Osteoporos Int.* 12: 1-15.
 27. Tuna H, Birtane M, Ekuklu G, Cermik F, Tuna F and Kokino S. 2008 Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? *Yonsei Med J.* 49: 436-442.
 28. Guglielmi G, Adams J and Link TM. 2009 Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status. *Eur J Radiol.* 19: 1837-48.
 29. Guglielmi G and Terlizzi F. 2009 Quantitative ultrasond in the assessment of osteoporosis. *Eur J Radiol.* 71: 425-31.
 30. Hans D, Durosier C, Kanis JA, Johansson H, Schott-Pethelaz AM and Krieg MA. 2008 Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Min Res.* 23: 1045-51.
 31. Lee HD, Hwang HF and Lin MR. 2010 Use of Quantitative Ultrasound for Identifying Low Bone Density in Older People. *J Ultras Med.* 29: 1083–1092.
 32. Bland JM and Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1: 307-310.
 33. Falk B, Braid S, Moore M, O' Leary D, Sullivan P and Klentrou P. 2008 Bone properties in overweight pre- and early-pubertal boys. *Pediatr Exerc Sci.* 20: 50-61.
 34. Baptista F, Fragoso I, Branco J, Matos AA and Sardinha LB. 2011 Reference data for bone speed of sound in portuguese girls and boys aged 9-13 years. *J Clin Densitom.* 14: 484-91.

35. Prentice A, Parsons TS and Cole JT. 1994 Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr.* 60: 837-842.
36. Karlsson MK, Duan Y, Ahlborg H, Obrant KJ, Johnell O and Seeman E. 2001 Age, gender, and fragility fractures are associated with differences in quantitative ultrasound independent of bone mineral density. *Bone.* 28: 118-22.
37. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. 2012 Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int.* 23: 143-53.
38. Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA and Nguyen TV. 2012 Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 90: 28-36.
39. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. 1996 Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet.* 348: p. 511-4.
40. He YQ, Fan B, Hans D, et al. 2000 Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 11: 354-60.
41. Schalamon J, Singer G, Schwantzer G and Nietosvaara Y. 2004 Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. *J Bone Min Res.* 19: 1276-9.
42. Fielding KT, Nix DA and Bachrach LK. 2003 Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. *J Clin Densitom.* 6: 7-15.
43. Olszynski WP, Brown JP, Adachi JD, Hanley, DA, Ioannidis G and Davison KS. 2012 Five-year incident fracture risk assessed by quantitative multisite ultrasound: The Canadian Multicentre Osteoporosis study. *Bone.* 50: S29-S30.
44. Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. 2010 Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 375: 1729-36.